

Maria Cristina Ventura Ribeiro



**MOMENTO CIRÚRGICO NA INSUFICIÊNCIA MITRAL
REUMÁTICA: PECULIARIDADES CLÍNICAS, FUNCIONAIS
E CONTRIBUIÇÃO DO PEPTÍDEO NATRIURÉTICO**



**Recife
2008**

Maria Cristina Ventura Ribeiro



**MOMENTO CIRÚRGICO NA INSUFICIÊNCIA MITRAL
REUMÁTICA: PECULIARIDADES CLÍNICAS,
FUNCIONAIS E CONTRIBUIÇÃO DO PEPTÍDEO
NATRIURÉTICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e do Idoso, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, orientada pelo Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho, como requisito parcial para a obtenção do grau de mestre.

Ribeiro, Maria Cristina Ventura

Momento cirúrgico na insuficiência mitral reumática: peculiaridades clínicas, funcionais e contribuição do peptídeo natriurético / Maria Cristina Ventura Ribeiro. – Recife : O Autor, 2008.

69 folhas : il.; graf.; tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Saúde do adulto e do idoso. 2008.

Inclui bibliografia e anexos

1. Febre Reumática. 2. Regurgitação Mitral. 3. Ecocardiografia. 4. Peptídeos natriuréticos. I.Título.

**616.12
616.127**

**CDU (2.ed.)
CDD (22.ed.)**

**UFPE
CCS-2008/15**

Recife, 2008
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. José Thadeu Pinheiro

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DIRETOR SUPERINTENDENTE

Prof. George da Silva Telles

DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

Prof^a. Jocelene Madruga

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
MEDICINA INTERNA**

COORDENADOR

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

VICE-COORDENADORA

Prof^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues

CORPO DOCENTE

Prof^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof^a. Ângela Luiza Pinto Duarte

Prof. Antônio Roberto Leite Campelo

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Ênio Torreão Soares Castellar

Prof. Fernando Tarcísio Miranda Cordeiro

Prof^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Hilton de Castro Chaves Jr.

Prof. José Ricardo Barros Pernambuco

Prof. Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva

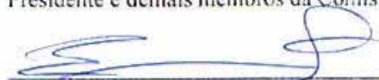
Prof^a. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

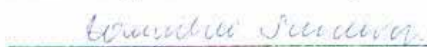


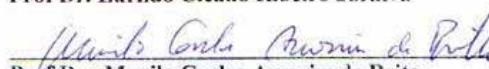
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MARLA CRISTINA VENTURA RIBEIRO,
ALUNA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, TURMA
INICIADA EM 2006 (DOIS MIL E SEIS)**

Às nove horas, do dia quinze de janeiro de dois mil e oito, no Auditório do Prédio das Pós-Graduações do CCS, tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto, o trabalho de Defesa de Dissertação, da mestrandia Maria Cristina Ventura Ribeiro, para obtenção do **Grau de Mestre em Ciências da Saúde** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação foi formada pelos professores: **Dr. Edgar Guimarães Victor**, na qualidade de Presidente, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE, **Dr. Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva**, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE e **Dr. Murilo Carlos Amorim de Brito**, médico do IMIP. A Dissertação apresentada versou sobre: **"Momentos Cirúrgicos na Insuficiência Mitral Reumática: Peculiaridades Clínicas, Funcionais e Contribuição do Peptídeo Natriurético"**, tendo como orientador o Prof. Dr. Brivaldo Markmam Filho, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pelo candidato, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pelo candidato. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: APROVADO A ARGUIÇÃO. Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pelo Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 15 de janeiro de 2008.


Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor (Presidente)


Prof. Dr. Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva


Prof. Dr. Murilo Carlos Amorim de Brito

Dedicatória

À minha **família**, aos meus **amigos**,
aos **professores**, aos **pacientes**
e a **todos** que contribuíram
nessa minha jornada.

Agradecimentos

À minha **família**, pelo apoio, paciência e aceitação, nos momentos em que precisei estar ausente.

Ao meu orientador e amigo **Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho**, pelas orientações, pelo apoio e pela dedicação.

À minha amiga **Dra. Maria José Bezerra Guimarães**, por sua atenção e valorosa contribuição.

Ao grupo da cardiologia pediátrica do Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira – **IMIP**, que sempre me apoiou.

Aos **professores e funcionários** do Mestrado, que colaboraram com a minha formação.

Ao **Prof. Natal**, pela análise estatística, boa vontade e contribuição.

A **Márcia e Mércia Virgínio**, pela competência e dedicação no trabalho de formatação e apresentação.

À **Roche Diagnóstica Brasil**, pelo fornecimento, sem custo, do *kit* para dosagem do NT-proBNP.

Ao **Laboratório de Biologia Molecular do Centro de Onco-hematologia Pediátrica do Hospital Universitário Oswaldo Cruz**, pelo cuidado no armazenamento das amostras sanguíneas coletadas.

Ao **Laboratório Central de Patologia Clínica do Hospital Universitário Oswaldo Cruz**, pela boa vontade e colaboração para a realização das dosagens do hormônio.

Enfim, aos **pacientes**, sem os quais não seria possível o presente estudo, nem haveria motivo para ele.

Resumo da Dissertação

Fundamento: A insuficiência mitral crônica que ocorre como seqüela da fase aguda da febre reumática acomete com frequência crianças e adolescentes em todo o mundo, em especial nos países em desenvolvimento. Pela sobrecarga crônica de volume que provoca ao ventrículo esquerdo, a insuficiência mitral pode levar à disfunção miocárdica irreversível, e o momento ideal para a indicação da correção cirúrgica é uma definição necessária e almejada. Novos métodos diagnósticos têm sido estudados com esse objetivo. Destaca-se, entre eles, a dosagem plasmática do peptídeo natriurético, hormônio cardíaco que tem sido utilizado como um biomarcador da contratilidade miocárdica. **Objetivos:** Estudar o comportamento da insuficiência mitral reumática em crianças e adolescentes no que se refere às suas características clínicas, eletrocardiográficas, ecodopplercardiográficas e à dosagem plasmática da fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral; e discutir as controvérsias em relação ao momento cirúrgico, salientando-se os novos métodos diagnósticos que têm surgido nesse sentido. **Métodos:** Para a realização da revisão do tema foram utilizados artigos publicados em periódicos científicos e livros técnicos coletados através do Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), Google acadêmico (<http://scholar.google.com.br>) e SCIELO (<http://www.scielo.br>). Posteriormente, foram estudados 53 pacientes menores de 20 anos, com insuficiência mitral reumática de grau moderado ou grave, não operados, fora da fase aguda da doença, atendidos em um hospital de referência em cardiologia pediátrica no Nordeste do Brasil. Os dados clínicos e laboratoriais foram relacionados entre si e ao hormônio peptídeo natriurético dosado por imunoensaio de electroquimioluminescência. **Resultados:** A idade média dos pacientes foi de 10,6 anos, como costuma ocorrer na apresentação da febre reumática em países em desenvolvimento. Os pacientes que faziam uso regular da penicilina benzatina apresentaram menor número de surtos agudos da febre reumática ($p=0,021$). A maioria dos pacientes apresentava insuficiência mitral grave (58,5%). As variáveis ecodopplercardiográficas (dimensão do átrio esquerdo, diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo e valor da pressão arterial pulmonar) apresentaram correlação significativa com o fragmento N-terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral, demonstrando que esse hormônio reflete as consequências hemodinâmicas indesejáveis da insuficiência mitral. **Conclusão:** A decisão de indicação de cirurgia na insuficiência mitral grave assintomática, principalmente no subgrupo de crianças e adolescentes com insuficiência mitral reumática, exige um acompanhamento de perto da contratilidade miocárdica, através de todos os meios diagnósticos disponíveis. A fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral apresentou correlação significativa com as medidas ecodopplercardiográficas do átrio esquerdo, ventrículo esquerdo e pressão arterial pulmonar. No subgrupo de crianças e adolescentes assintomáticos com insuficiência mitral de etiologia reumática, o uso da fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral como meio diagnóstico complementar poderia ser útil no acompanhamento da função miocárdica e auxílio na indicação do momento cirúrgico.

Palavras-chave: Febre reumática, regurgitação mitral, ecocardiografia, peptídeos natriuréticos.

Dissertation Abstract

Background: Chronic mitral regurgitation as a consequence of rheumatic fever frequently affects children and adolescents worldwide, especially in developing countries. Due to the chronic volume overload in the left ventricle, mitral regurgitation can lead to irreversible myocardial dysfunction. Therefore, the definition of the proper moment for corrective surgery is of extreme importance. New diagnostic methods for this purpose have been studied, including the plasma dose of the brain natriuretic peptide, a cardiac hormone that has been used as a biomarker of myocardial contractility. **Objectives:** Study the behavior of rheumatic mitral regurgitation in children and adolescents with respect to clinical, electrocardiographic and echocardiographic characteristics as well as the plasmatic dose of the N-terminal portion of the brain natriuretic peptide; address the controversies regarding the proper moment for surgery, highlighting the new diagnostic methods that have emerged for this purpose. **Methods:** A literature review on the subject was carried out using articles published in scientific periodicals and technical books, gathered through the Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), Scholar Google (<http://scholar.google.com.br>) and SCIELO (<http://www.scielo.br>) databases. Fifty-three patients were also studied. Subjects were under 20 years of age, with moderate or severe degrees of non-operated rheumatic mitral regurgitation, not in the acute phase of the disease, treated at a pediatric cardiology reference hospital in northeastern Brazil. Clinical and laboratorial data were compared to one another as well as to the natriuretic peptide hormone dose, as determined by electrochemiluminescence immunoassays. **Results:** Mean age of the patients was 10.6 years, which is common in rheumatic fever in developing countries. The patients who made regular use of benzathine penicillin had a lower number of acute outbreaks of rheumatic fever ($p=0.021$). The majority of patients had severe mitral regurgitation (58.5%). The echocardiographic variables (dimension of left atrium, systolic and diastolic diameter of the left ventricle and pulmonary artery pressure) had a significant association with the N-terminal portion of the brain natriuretic peptide, demonstrating that this hormone reflects the undesirable hemodynamic consequences of mitral regurgitation. **Conclusion:** The decision for indicating surgery for severe asymptomatic mitral regurgitation, especially in children and adolescents with rheumatic mitral regurgitation, requires a close accompaniment of myocardial contractility through all available diagnostic means. The N-terminal portion of the brain natriuretic peptide was significantly correlated to the echocardiographic measurements of the left atrium, left ventricle and pulmonary artery pressure. In asymptomatic children and adolescents with rheumatic mitral regurgitation, the use of the N-terminal portion of the brain natriuretic peptide as a complementary diagnostic tool could be useful in the follow up of myocardial function and assist in the indication of the proper moment for surgery.

Keywords: Rheumatic fever, mitral regurgitation, echocardiography, natriuretic peptides.

Sumário

Lista de tabelas, quadros e figuras.....	x
Lista de abreviaturas.....	xii
Apresentação.....	01
Referências Bibliográficas.....	03
Artigo de Revisão - Momento cirúrgico na insuficiência mitral reumática....	05
Resumo.....	06
Abstract.....	07
Introdução.....	08
Aspectos anatômicos e correção cirúrgica.....	09
Hemodinâmica intervencionista na insuficiência mitral.....	10
Recomendações atuais para a avaliação e indicação	11
cirúrgica.....	
Novos marcadores do momento cirúrgico da insuficiência mitral.....	18
<i>Doppler tecidual.....</i>	<i>18</i>
<i>Ecodopplercardiograma sob estresse.....</i>	<i>19</i>
<i>Peptídeo natriurético cerebral.....</i>	<i>20</i>
Considerações finais.....	25
Referências Bibliográficas.....	26
Artigo Original - Caracterização clínica e funcional da insuficiência mitral	
reumática em crianças e adolescentes: contribuição do NT-proBNP.....	35
Resumo.....	36
Abstract.....	37
Introdução.....	38
Métodos.....	39
<i>Amostra.....</i>	<i>39</i>
<i>Avaliação clínica.....</i>	<i>40</i>
<i>Exames complementares.....</i>	<i>40</i>

<i>Análise estatística</i>	41
Resultados.....	42
<i>Características demográficas e clínicas</i>	42
<i>Características eletrocardiográficas, ecodopplercardiográficas e do</i> <i>peptídeo natriurético cerebral</i>	45
Discussão.....	47
Referências Bibliográficas.....	53
Conclusão e Considerações finais	59
Anexos	61

Lista de Tabelas, Quadros e Figuras

Artigo de Revisão

Quadros

Quadro 1	Parâmetros ecodopplercardiográficos para a quantificação da IM.....	11
Quadro 2	Estudos sobre indicação cirúrgica na insuficiência mitral grave assintomática.....	17

Figuras

Figura 1	Ecodopplercardiograma: medida do raio de convergência para o cálculo do orifício efetivo regurgitante.....	12
Figura 2	Organograma para indicação cirúrgica na insuficiência mitral grave, adaptado de LEE e cols ⁶	25

Artigo Original

Tabelas

Tabela 1	Frequência absoluta e relativa dos casos de insuficiência mitral reumática segundo características demográficas, clínicas e dos exames complementares.....	43
Tabela 2	Medidas estatísticas de posição central e dispersão das variáveis contínuas: demográfica e clínica, do ecodopplercardiograma e do NT-proBNP.....	44
Tabela 3	Associação entre os achados do ECG e a gravidade da IM.....	44
Tabela 4	Associação entre a gravidade da IM e a classe funcional com o NT-proBNP.....	45

Figuras

Figura 1	Correlação entre variáveis do ecodopplercardiograma com o NT-proBNP em 49 pacientes com insuficiência mitral moderada ou grave de etiologia reumática.....	46
Figura 2	Correlação entre a pressão arterial pulmonar e o NT-proBNP em 25 pacientes com insuficiência mitral moderada ou grave de etiologia reumática.....	47
Figura 3	Distribuição dos casos segundo a classe funcional (NYHA) e os valores do NT-proBNP em 49 pacientes com insuficiência mitral moderada ou grave de etiologia reumática.....	47

Lista de Abreviaturas

ACC/AHA	“American College of Cardiology / American Heart Association”
AE	átrio esquerdo
ANP	peptídeo natriurético atrial
BNP	peptídeo natriurético cerebral
ECLIA	“ <i>electrochemiluminescence immunoassay</i> ”
EDTA	“ <i>ethylene-diamine-tetra-acetic acid</i> ”
FE	fração de ejeção
IM	insuficiência mitral
IMIP	Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira
NT-proBNP	fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral
NYHA	“New York Heart Association”
PISA	área da superfície proximal de isovelocidade
SC	superfície corpórea
VC	<i>vena contracta</i>
VE	ventrículo esquerdo

Apresentação

A presente pesquisa tem por tema a insuficiência mitral de etiologia reumática, que persiste como um problema relevante de saúde pública, de distribuição mundial. Afeta predominantemente os indivíduos dos países em desenvolvimento e, no Brasil, a febre reumática é a principal etiologia da insuficiência mitral^{1,2}.

A insuficiência mitral causa uma sobrecarga crônica de volume para o ventrículo esquerdo, podendo resultar em disfunção ventricular esquerda irreversível se o tratamento cirúrgico for indicado tardiamente. Por outro lado, realizar a cirurgia precocemente, antes do momento ideal, coloca o paciente sob o risco desnecessário das muitas complicações de uma cirurgia. Por isso, é importante procurar identificar o ponto crítico da fase inicial da disfunção miocárdica, a fim de indicar a correção cirúrgica³. Atualmente, essa orientação é baseada em dados do ecodopplercardiograma: fração de ejeção e diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo⁴. No entanto, a interpretação da fração de ejeção na insuficiência mitral grave é dificultada pelas alterações hemodinâmicas que ocorrem nessa enfermidade e levam a uma fração de ejeção artificialmente elevada³⁻⁶.

Novos métodos de avaliação da função miocárdica na insuficiência mitral têm sido estudados, como o ecodopplercardiograma sob estresse⁷, o Doppler tecidual⁸ e a dosagem plasmática do peptídeo natriurético cerebral⁹, hormônio cardíaco utilizado na avaliação da contratilidade miocárdica.

Com o objetivo geral de abordar as peculiaridades da insuficiência mitral reumática e sua indicação cirúrgica, realizou-se uma revisão da literatura sobre o tema e estudou-se um grupo de crianças e adolescentes com insuficiência mitral de etiologia

reumática. O desenvolvimento deste estudo resultou em dois artigos: um primeiro artigo, de revisão, intitulado “Momento cirúrgico na insuficiência mitral reumática”, teve o objetivo de apresentar uma abordagem geral sobre as peculiaridades da insuficiência mitral quando de etiologia reumática, e trazer um enfoque sobre as dificuldades ainda existentes e opiniões controversas quanto ao acompanhamento dos pacientes e aos novos métodos utilizados na avaliação da função miocárdica nessa doença.

O segundo artigo, original, intitulado “Caracterização clínica e funcional da insuficiência mitral reumática em crianças e adolescentes: contribuição do NT-proBNP”, consistiu em um estudo seccional que teve como objetivos específicos: caracterizar o perfil clínico dos pacientes com insuficiência mitral reumática moderada ou grave (segundo a idade, o tempo de doença, o número de surtos de cardite, a classe funcional e o uso de penicilina benzatina); identificar as alterações eletrocardiográficas (sobrecarga atrial e/ou ventricular esquerda); avaliar as variáveis ecodopplercardiográficas (dimensão do átrio esquerdo, diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo, fração de ejeção e pressão arterial pulmonar); dosar a fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP); analisar a associação entre as variáveis do perfil clínico entre si e com os dados dos exames complementares; e averiguar a concordância entre as variáveis do ecodopplercardiograma e o valor plasmático do NT-proBNP na avaliação das alterações hemodinâmicas do ventrículo esquerdo dos pacientes. Para a realização da dosagem do peptídeo natriurético obteve-se um kit patrocinado pela Roche Diagnóstica do Brasil Ltda, sem custo para o pesquisador.

O primeiro artigo, de revisão, será submetido para publicação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia e o artigo original, para a revista *Cardiology in the Young*.

Referências Bibliográficas

1. Argüelles E, Mesquita ET. Indicação cirúrgica nas valvopatias crônicas mitrais e aórticas. In: Argüelles E, editor. Febre reumática e doenças valvulares do coração. Rio de Janeiro: Revinter; 2002. p143-58.
2. Diogenes MSB, Carvalho AC. Cardite reumática: Peculiaridades diagnósticas e terapêuticas. Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo. 2005 Jan/Fev;15(1):71-8.
3. Lee JY, Noh CI, Bae EJ, Yun YS, Lee RJ, Kim YJ. Preoperative left ventricular end systolic dimension as a predictor of postoperative ventricular dysfunction in children with mitral regurgitation. Heart. 2003 Oct;89(10):1243-4.
4. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. J Am Coll Cardiol. 2006 Aug;48(3):e1-148.
5. Agricola E, Galderisi M, Oppizzi M, Schinkel AF, Maisano F, De Bonis M, et al. Pulsed tissue Doppler imaging detects early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation Heart. 2004 Apr;90(4):406-10.
6. Stewart WJ. Myocardial factor for timing of surgery in asymptomatic patients with mitral regurgitation. Am Heart J. 2005 Jul;146(1):5-8.
7. Lee R, Haluska B, Leung DY, Case C, Mundy J, Marwick TH. Functional and prognostic implications of left ventricular contractile reserve in patients with asymptomatic severe mitral regurgitation. Heart. 2005 Nov;91(11):1407-12.

8. Haluska BA, Short L, Marwick TH. Relationship of ventricular longitudinal function to contractile reserve in patients with mitral regurgitation. *Am Heart J*. 2003 Jul;146(1):183-8.
9. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF, Scott C, Chen H, Burnett JC Jr, et al. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. *Circulation*. 2005 May;111(18):2391-7.

Artigo de Revisão

Momento cirúrgico na insuficiência mitral reumática

RESUMO

A insuficiência mitral é a valvopatia mais comum em pacientes menores de 20 anos, portadores de febre reumática, particularmente aqueles que apresentaram o quadro de cardite durante a fase aguda da enfermidade. A sobrecarga crônica de volume que provoca ao ventrículo esquerdo poderá resultar em disfunção miocárdica irreversível. O presente artigo de revisão tem o objetivo de abordar a insuficiência mitral, salientando suas características quando de etiologia reumática, e as novas formas de avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo, a fim de determinar o momento cirúrgico ideal. Com esse objetivo, foram utilizados artigos publicados em periódicos científicos e livros técnicos coletados através do Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), Google acadêmico (<http://scholar.google.com.br>) e SCIELO (<http://www.scielo.br/>). Discute-se a decisão quanto ao momento cirúrgico na insuficiência mitral grave, o qual requer uma avaliação individualizada, levando em consideração a etiologia da lesão, a idade do paciente, a anatomia da valva e a experiência do grupo cirúrgico. Salienta-se a importância de acompanhar clinicamente esses pacientes, com observação de perto da contratilidade miocárdica através de todos os meios diagnósticos disponíveis, como o ecodopplercardiograma em repouso ou sob estresse, do Doppler tecidual ou da dosagem plasmática do peptídeo natriurético cerebral.

Palavras-chave: Febre reumática, Insuficiência da valva mitral, Cirurgia, Peptídeo natriurético.

ABSTRACT

Mitral regurgitation is the most common valve disease in patients under 20 years of age with rheumatic fever, especially those who have experienced carditis during the acute phase of the illness. The chronic volume overload in the left ventricle may result in irreversible myocardial dysfunction. The aim of the preset literature review was to address mitral regurgitation, highlighting its characteristics when of a rheumatic etiology, and new forms of assessing the systolic function of the left ventricle in order to determine the ideal moment for surgery. The review included articles published in scientific periodicals and technical books gathered through the Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), Scholar Google (<http://scholar.google.com.br>) and SCIELO (<http://www.scielo.br/>) databases. The decision regarding the correct moment for surgery in severe mitral regurgitation requires an individualized evaluation, taking into consideration the etiology of the condition, patient age, the anatomy of the valve and experience of the surgical team. The clinical follow up of these patients is important, with close observations of myocardial contractility through all available diagnostic means, such as echocardiograms both at rest and under stress, tissue Doppler and plasma dose of the brain natriuretic peptide.

Key words: Rheumatic fever, Mitral valve insufficiency, Surgery, Natriuretic peptides

INTRODUÇÃO

A febre reumática é uma doença de distribuição universal. Afeta predominantemente os indivíduos dos países em desenvolvimento, como o Brasil. Dados da Organização Mundial de Saúde demonstram uma prevalência da febre reumática muito variável em todo o mundo, podendo apresentar-se em 0,2/1000 escolares em Havana até 77,8/1000 no Samoa¹. No Brasil, a valvopatia reumática crônica, seqüela da fase aguda da febre reumática, é responsável pela maioria das admissões hospitalares de causa cardíaca e é a principal indicação de cirurgia cardíaca em indivíduos com menos de quarenta anos de idade². Na primeira e segunda décadas de vida, a insuficiência mitral (IM) pura é a lesão mais encontrada na valvopatia reumática crônica^{3,4}.

O prognóstico para o paciente com IM melhorou muito nas últimas décadas, pela possibilidade de detecção mais precoce da doença, pelo manuseio mais adequado e melhora das técnicas cirúrgicas. Entretanto, a sobrecarga crônica de volume imposta ao ventrículo esquerdo (VE) na IM pode levar à disfunção miocárdica, principal fator limitante da sobrevida pós-operatória⁵. Uma questão ainda discutível é qual seria a melhor maneira de definir o momento cirúrgico na IM, “uma forma de detectar o fator miocárdico anormal” que coloca o paciente sob risco de uma evolução desfavorável⁶.

Não existem estudos randomizados com avaliação do manuseio clínico ou cirúrgico da IM. O que temos na literatura são estudos observacionais, que trazem suas limitações, e a qualidade da evidência não é a ideal.

Para a realização do presente artigo de revisão foram utilizados artigos publicados em periódicos científicos e livros técnicos coletados através do Pubmed

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), Google acadêmico (<http://scholar.google.com.br>) e SCIELO (<http://www.scielo.br/>). As palavras-chave empregadas, isoladamente ou em associação na pesquisa foram: febre reumática, insuficiência mitral, cirurgia, peptídeo natriurético, ecocardiograma e criança.

Foi realizada uma abordagem sobre o momento ideal para indicar a correção cirúrgica da IM, enfatizando as peculiaridades da etiologia reumática e do subgrupo de crianças e adolescentes, bem como das novas metodologias que têm surgido no intuito de identificar a disfunção ventricular subclínica.

ASPECTOS ANATÔMICOS E CORREÇÃO CIRÚRGICA

Alteração em qualquer um dos componentes do aparelho valvar mitral (folhetos, cordoalhas, músculos papilares) poderá levar à falha de coaptação dos folhetos e à regurgitação valvar.

Nas descrições das alterações anatômicas da valva mitral na fase aguda da febre reumática encontra-se habitualmente a associação de prolapso do folheto anterior, alongamento de cordoalha e dilatação do anel⁷. O anel dilatado é aceito atualmente como desencadeador do processo da lesão valvar^{4,7}. Na valvopatia reumática crônica podem-se encontrar, além dos achados descritos anteriormente para a fase aguda, a presença de rigidez, retração, encurtamento e deformidade de um ou ambos os folhetos, associados ao encurtamento das cordoalhas e à diminuição da mobilidade^{9,10}.

Na correção cirúrgica da IM, de maneira geral, a plastia está associada a menor taxa de reoperação, de tromboembolismo ou de infecção da valva, em comparação à troca valvar¹¹. O objetivo cirúrgico principal deve ser a realização da plastia, por ela também apresentar maior preservação da função ventricular¹², porém, os resultados da

plastia são bastante influenciados pela etiologia da doença^{11,15}. A etiologia reumática apresenta risco de reoperação maior que nas doenças degenerativas¹⁶ e os resultados tardios sofrem interferência da idade do paciente¹⁶⁻¹⁸, da anatomia da valva¹⁶ e do surgimento de novos surtos da fase aguda da febre reumática^{17,18}.

Pomerantzeff e cols.¹⁸, do Incor, no Brasil, com experiência em cirurgia na valvopatia reumática apresentam uma sobrevida de 93,9% em 125 meses, estando 83% dos pacientes em classe funcional I. Chauvaud e cols.¹⁶ também demonstraram excelentes resultados: 951 pacientes com sobrevida de 89% em 10 anos.

Na experiência de Chauvaud e cols.¹⁶, o risco de reoperação foi menor em indivíduos mais jovens, diferente do encontrado por outros autores^{17,18}. Em seu estudo realizado com 89 crianças menores de 12 anos, 94% com etiologia reumática, foi possível realizar a plastia na grande maioria dos pacientes (92%)¹³. O prolapso dos folhetos (tipo II na classificação de Capentier)¹⁹, secundário ao alongamento da cordoalha, foi o tipo anatômico mais encontrado.

Portanto, na correção cirúrgica da IM, a técnica a ser utilizada e a resposta ao tratamento são influenciadas pela anatomia da valva, etiologia da disfunção e idade do paciente^{20,21,15,16}.

HEMODINÂMICA INTERVENCIONISTA NA INSUFICIÊNCIA MITRAL

Com a idéia de evitar a cirurgia para a doença valvar, na última década têm sido desenvolvidas novas tecnologias para o tratamento transcater dessas lesões. O estudo EVEREST, que investigou a correção da IM transcater, apresentou resultado promissor e encontra-se em uma segunda avaliação (EVEREST II). É importante

ressaltar que no estudo EVEREST foram excluídos os pacientes com IM de etiologia reumática²².

RECOMENDAÇÕES ATUAIS PARA A AVALIAÇÃO E INDICAÇÃO CIRÚRGICA

Pelas recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia, para a avaliação da gravidade das regurgitações valvares devem-se considerar na quantificação do grau de IM as alterações descritas no Quadro 1²³. A utilização dessas variáveis deve ser integrada, utilizando-se uma combinação dos dados^{12,23}.

Quadro 1. Parâmetros ecodopplercardiográficos para a quantificação da IM

	Grau de IM		
	Leve	Moderada	Grave
Dimensões			
VE	Normal	Normal ou dilatado	Dilatado
AE	Normal	Normal ou dilatado	Dilatado
Qualitativo			
Área jato a cores	<4cm ² ou < 20% AE	Variável	>10cm ² ou >40% AE
Densidade do jato	Rarefeito ou incomplete	Denso	Denso
Fluxo VVPP	Fluxo sistólico normal	Fluxo sistólico brando	Fluxo sistólico reverse
Quantitativo			
VC (cm)	<0,3	0,3 a 0,69	≥0,7
Volume reg. (ml)	<30	30 a 59	≥60
Fração regurg.(%)	<30	30 a 49	≥50
OER (cm ²) (Figura1)	<0,20	0,20 a 0,39	≥0,40

IM= insuficiência mitral; VE=ventrículo esquerdo; AE=átrio esquerdo; VVPP= veias pulmonares; VC= vena contracta; Volume reg.= volume regurgitante; Fração regurg.=fração regurgitante; OER= orifício efetivo regurgitante.

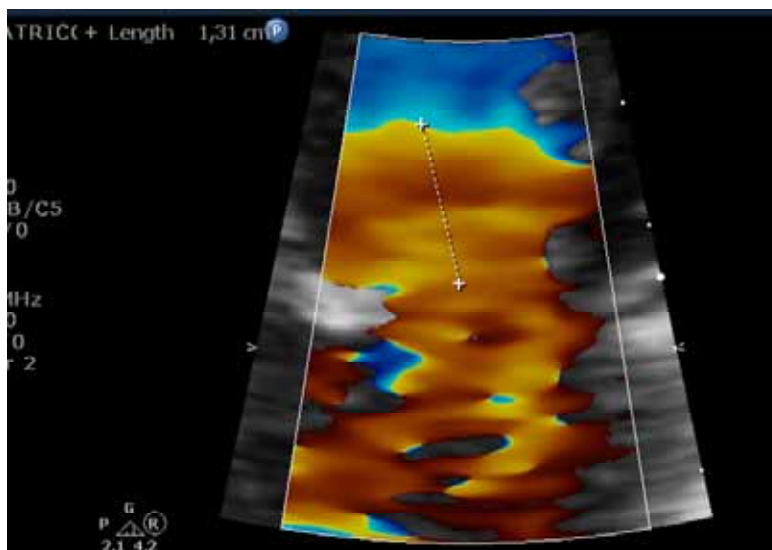


Figura 1. Ecodopplercardiograma: medida do raio de convergência para o cálculo do orifício efetivo regurgitante.

O curso clínico evolutivo natural da IM é determinado pela sua etiologia, pelo volume do refluxo e pela capacidade individual de adaptação das cavidades esquerdas à situação hemodinâmica^{24,25}.

Na IM crônica, há uma sobrecarga prolongada de volume para o VE e desenvolvimento de hipertrofia cardíaca excêntrica (caracterizada pela redução da espessura relativa das paredes), como consequência do aumento do comprimento individual das fibras miocárdicas²⁶. O aumento da pré-carga aumenta o volume diastólico final, que, associado a uma pós-carga normal ou diminuída (consequente ao esvaziamento do VE para o AE), facilita a ejeção ventricular e leva a um aumento do volume sistólico total. Isso permite manter-se o volume sistólico anterógrado adequado, apesar da regurgitação valvar¹². Além disso, a dilatação do VE e do AE permite acomodação do volume regurgitante sem que haja aumento das pressões de enchimento

do VE. Nesta fase, o indivíduo permanece assintomático, devido ao reduzido grau de congestão pulmonar¹².

Ao longo do tempo, a IM tende a agravar-se, por progressão da lesão ou por dilatação do anel, levando a uma maior sobrecarga de volume e a um aumento do orifício regurgitante²⁷. Essa sobrecarga crônica de volume resultará em disfunção contrátil do VE, com diminuição da ejeção ventricular e aumento do volume sistólico final. Isso leva a mais dilatação ventricular, redução gradativa do débito cardíaco e aumento da pressão de enchimento do VE, com aparecimento de congestão pulmonar e sintomas¹².

O período no qual o indivíduo com IM grave permanece assintomático é variado, podendo durar anos. Vários estudos demonstram uma média de 6 a 10 anos para o surgimento de sintomas ou disfunção do VE^{27,28}. O sintoma, quando presente, é uma indicação para a correção cirúrgica da IM. Por outro lado, a evolução clínica do paciente com IM grave assintomático permanece pouco definida e sua indicação cirúrgica, controversa. Características que possam indicar que pacientes desse grupo estão sob risco de apresentar evolução desfavorável têm sido extensivamente estudadas^{20,29-32}.

A classe funcional tem valor preditivo independente de mortalidade precoce e “borderline” para mortalidade tardia. Prolongar a indicação cirúrgica até que surjam os sintomas está associado com um significativo excesso de mortalidade pós-operatória^{21,33}. O sintoma é um dado subjetivo e, pelas próprias adaptações hemodinâmicas que ocorrem na IM ou por limitação física inconsciente, o indivíduo pode manter-se assintomático mesmo quando já existe disfunção sistólica latente do VE.

Em crianças, Krishnan e cols.³⁴ sugeriram a indicação cirúrgica após o surgimento de sintomas. Observaram, em crianças operadas já com sintomas, uma diminuição pós-operatória precoce da fração de encurtamento, porém com recuperação na reavaliação tardia, havendo apenas um risco maior de arritmia atrial. Esses achados não foram confirmados por Lee e cols.³⁵ quando estudaram crianças operadas com idade média de 9,1 anos e observaram a presença de disfunção do VE em 37,5% na avaliação pós-operatória. No seu estudo, as dimensões do diâmetro sistólico final do VE foram corrigidas para a superfície corpórea e expressas em valor Z (Valor Z = observado – média esperada para a SC / um desvio padrão da média). O risco relativo para disfunção tardia do VE, quando o valor Z do diâmetro sistólico final do VE estava maior que +6, foi de 9,75, sugerindo o autor que a correção cirúrgica fosse realizada nesses limites.

Estudo em adultos, tendo principalmente o prolapso como etiologia (80%), demonstrou na medida do orifício efetivo regurgitante valor preditivo independente de mortalidade. Pacientes com orifício efetivo regurgitante maior que 0,4cm² (IM grave) apresentaram excesso de mortalidade na evolução clínica, cinco vezes maior que os pacientes com orifício efetivo regurgitante menor que 0,2cm² (IM leve). Sugeriu-se, então, que a correção cirúrgica possa ser realizada precocemente, quando presente um orifício efetivo regurgitante maior que 0,4cm², mesmo no indivíduo assintomático, com função ventricular preservada³¹. Na IM grave secundária a “flail leaflet” também foi demonstrado que o acompanhamento clínico está associado a excesso de mortalidade e alta morbidade, havendo também uma tendência à operação mais precoce²⁰. Contrariando essa opinião, foi demonstrado que, quando o paciente é acompanhado de perto por grupo experiente, com exames seriados, seguindo-se os critérios atuais de

indicação cirúrgica, é possível aguardar a cirurgia sem que haja aumento dos riscos para o paciente, com boa evolução peri e pós-operatória²⁸.

Portanto, o indivíduo com IM grave que apresente sintomas passa a ter indicação cirúrgica definida. Já a decisão de indicar-se cirurgia no indivíduo assintomático, com função miocárdica preservada, permanece problemática. Decidindo-se pelo acompanhamento clínico, é necessário que ele seja realizado de perto, por profissionais experientes, avaliando-se periodicamente a contratilidade miocárdica²⁸.

Para avaliação do ventrículo esquerdo e sua função sistólica na IM, recomenda-se atualmente a utilização do ecodopplercardiograma com o cálculo da fração de ejeção (FE) e a medida do diâmetro sistólico final do VE¹².

Nas diretrizes da “American College of Cardiology / American Heart Association” (ACC/AHA) para pacientes com IM há consenso quanto à indicação cirúrgica quando houver presença de sintomas ou quando o paciente apresentar FE do VE menor que 0,60 e/ou diâmetro sistólico final do VE maior que 40mm na ausência de disfunção significativa ($FE > 0,30$)^{12,36}. Em crianças, as recomendações da ACC/AHA utilizam apenas a FE, estando indicada a correção cirúrgica quando for inferior a 0,60¹². Deve-se considerar, também, a possibilidade de plastia, o surgimento de fibrilação atrial e o desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar ($> 50\text{mmHg}$ em repouso ou $> 60\text{mmHg}$ com esforço)^{12,37}.

Messika-Zeitoun e cols.³⁸, da Mayo Clinic, avaliaram diversas peculiaridades do AE na IM. Observaram, em 320 pacientes com IM isolada, orgânica, os seguintes fatores como determinantes do aumento do AE: o volume regurgitante (fator mais importante), a presença de fibrilação atrial, a idade mais avançada, o sexo feminino e o grau de remodelamento do VE. O AE aumentado também foi prognóstico de evolução

para óbito ou cirurgia. Quando dilatado, ele aumenta a complacência, minimiza a sua pressão e o paciente pode permanecer assintomático^{38,39}. Concluíram que o tamanho do AE deve ser levado em consideração na decisão cirúrgica de pacientes assintomáticos³⁸.

Pelas condições hemodinâmicas da IM grave, o cálculo da FE é um método imperfeito para a avaliação da contratilidade miocárdica do VE. Numa fase mais avançada da IM, mesmo quando se inicia a diminuição da função contrátil do VE e do volume sistólico anterógrado, a FE pode ainda manter-se dentro dos limites inferiores da normalidade, secundária à pós-carga diminuída com o esvaziamento do sangue para o AE, que apresenta baixa resistência⁴⁰. Apesar disso, vários estudos demonstraram claramente a utilidade clínica dessa variável^{30,33,37}. Enriquez-Sarano e cols.³³ avaliaram retrospectivamente 409 pacientes operados de IM e demonstraram que a disfunção ventricular esquerda é a maior causa de mortalidade tardia pós-operatória. A FE foi a única variável independente, assim como a mais forte para predizer a sobrevida tardia. Matsumura e cols.³⁰ também encontraram a FE e o diâmetro sistólico final como variáveis de valor preditivo da disfunção miocárdica pós-operatória (Quadro 2).

Quadro 2: Estudos sobre indicação cirúrgica na insuficiência mitral grave assintomática

Autor	Revista- ano	População	Avaliação/Resultados	Conclusão Indicação cirúrgica
Enriquez-Sarano ³³	Circulation-1994	409 pac. IdadeM=64a	FE pré-op foi o fator prognóstico mais forte de mortalidade tardia PO.	Indicada cirurgia quando FE < 0,60
Krishnan ³⁴	Circulation-1997	33 pac. IdadeM=6,7a	Aguardou sintomas. Diminuição da FE PO imediato com recuperação tardia, houve maior frequência de arritmia.	Indicada cirurgia quando surgirem sintomas.
Lee JY ³⁵	Heart-2003	40 pac. IdadeM=9,1a	Disfunção VE em 37% PO RR de disfunção PO =9,75 se valor Z do DSF ≥ +6	Indicada cirurgia quando valor Z do DSF ≥ +6
Matsumura ³⁰	JACC-2003	171 pac. IdadeM=54a	Eco em média 3,9a de PO FE pré-op <55%=disfunção PO em 38%. DSF ≥40 mm=disfunção PO em 23%	Indicada cirurgia quando FE ≤ 0,55 e/ou DSF ≥40mm
Watanabe ⁴¹	Int J Cardiol-2004	51 pac. IdadeM=61a	Doença valvar no geral Correlação BNP pré-op com classe funcional PO	Indicada cirurgia quando BNP >200 pg/mL
Agricola ²⁹	Heart-2004	84 pac.	Doppler tecidual pré-op com a FE PO. Onda S<10cm/s há 90% sensibilidade e 85% especificidade para diminuição de 10% da FE PO	Doppler tecidual utilizado para detectar disfunção latente tem boa sensibilidade e especificidade
Lee ³²	Heart-2005	71 pac. IdadeM=60a	Eco sob estresse pré-op em relação à FE 6m PO. Reserva contrátil negativa está associado com pior FE no PO tardio	Indicada cirurgia quando houver presença de reserva contrátil negativa (Aumento da FE sob esforço<4%)
Enriquez-Sarano ³¹	N Engl J Med -2005	456 pac. IdadeM=60a	Acompanhamento clínico M=2,7a. RR de morte cardíaca de 5,21 quando OER>0,4cm ² em comparação ao OER<0,2cm ²	Indicada cirurgia quando OER>0,4cm ² , mesmo com função miocárdica preservada.
Bonow ¹²	JACC-2006	Guidelines	_____	Indicada cirurgia quando FE<0,60 e/ou DSF>40mm PAP>50mmHg

Pac.= pacientes; FE = fração de ejeção; pré-op=pré-operatório; PO = pós-operatório; M=média; VE= ventrículo esquerdo; RR= risco relativo; DSF = diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; BNP = peptídeo natriurético cerebral; OER = orifício efetivo regurgitante; PAP = pressão arterial pulmonar.

Como a avaliação da função sistólica do VE na IM não está completamente entendida e a FE apresenta-se artificialmente elevada na IM secundária às alterações hemodinâmicas descritas anteriormente^{12,29,35}, torna-se interessante a validação de novos métodos para a identificação da disfunção miocárdica subclínica (Figura2).

NOVOS MARCADORES DO MOMENTO CIRÚRGICO DA INSUFICIÊNCIA MITRAL

Atualmente, vários parâmetros têm sido propostos para identificar a disfunção miocárdica subclínica da IM, destacando-se, entre eles, a avaliação do Doppler tecidual, a realização do ecodopplercardiograma com estresse e a dosagem plasmática do peptídeo natriurético cerebral (BNP).

Doppler tecidual

Durante a sístole, a contração das fibras subendocárdicas e subepicárdicas do ventrículo segue um curso helicoidal e leva ao movimento da base do coração em direção ao ápex. Quando o VE se dilata, ele fica mais esférico e pode perder sua eficiência como bomba, em particular sua função longitudinal (base-apex)⁴². Durante a contração isovolumétrica, a contração no eixo longo (fibras longitudinais) ocorre antes do encurtamento no eixo curto e sua alteração pode ser o mecanismo da disfunção miocárdica precoce em pacientes com sobrecarga crônica de volume⁴³.

O Doppler tecidual mede a velocidade miocárdica durante o ciclo cardíaco e, quando colocado no anel mitral, vai refletir a contração das fibras longitudinais subendocárdicas⁴⁴. A velocidade anular na sístole (onda “S”) avaliada pelo Doppler tecidual colocado no anel mitral tem mostrado boa correlação com a FE diante de uma

larga faixa de função ventricular^{45,46}, que permanece na presença ou não de IM grave⁴⁴, demonstrando que as mudanças na pré e pós-carga da regurgitação mitral não influenciam nessa medida.

O Doppler tecidual na IM apresenta boa correlação com a FE pós-operatória. O ponto de corte sugerido de uma onda “S” de 10cm/s apresenta sensibilidade de 82% e especificidade de 60% para predizer uma diminuição maior que 10% na FE pós-operatória precoce²⁹. Haluska e cols.⁴⁷, estudando a reserva miocárdica na IM grave através do Doppler tecidual e sua correlação com o ecocardiograma sob estresse, verificaram que a função longitudinal foi o único parâmetro em repouso que estava significativamente alterado nos pacientes sem reserva contrátil no eco de esforço. O “strain” e o “strain rate” derivados do Doppler tecidual, utilizados como ferramentas para a avaliação da contratilidade miocárdica, têm sido também estudados na IM assintomática para identificar a disfunção miocárdica precoce, com resultados promissores⁴⁸.

Ecodopplercardiograma sob estresse

O ecodopplercardiograma sob estresse traz a possibilidade de diferenciar entre os pacientes com IM grave assintomáticos com FE preservada, que possuem uma reserva contrátil adequada, e aqueles com uma disfunção latente, os quais se beneficiariam com uma cirurgia mais precoce. Considera-se o exame alterado quando há elevação da pressão sistólica da artéria pulmonar $> 60\text{mmHg}$, ou quando evidencia sinais de disfunção do VE – aumento do volume sistólico final do VE/SC $> 25\text{ml/m}^2$; FE de esforço $< 0,68$, ou por falha no aumento de 4% na FE com esforço⁴⁹.

Lee e cols.³². demonstraram que a avaliação da reserva contrátil com esforço teve maior valor preditivo que as avaliações de volumes e FE realizadas em repouso.

Nos seus resultados, 23% dos pacientes com reserva contrátil diminuída persistiram com disfunção irreversível na avaliação tardia, com 12 meses de pós-operatório. Esses dados deixam claro que o paciente com reserva contrátil diminuída deve ser operado precocemente, porém ainda há a necessidade de se definir melhor o ponto de corte para a reserva contrátil diminuída, a fim de evitar a disfunção permanente em alguns pacientes⁵⁰.

Peptídeo natriurético cerebral

Os hormônios peptídeos natriuréticos foram descobertos em 1982, quando Bold infundiu extrato de tecido atrial em rato e isso resultou em acentuada natriurese, confirmando as propriedades endócrinas do coração⁵¹. São identificados três tipos de peptídeo natriurético: peptídeo natriurético atrial (ANP); peptídeo natriurético cerebral (BNP); e peptídeo natriurético tipo C.

O BNP é sintetizado como *134-amino-acid peptide* (pré proBNP). É, então, clivado em *26-amino-acid peptide* e em um pró-hormônio *108-amino acid peptide* (proBNP). O proBNP (*108-aminoacid*) é novamente clivado no cardiomiócito, para formar o BNP ativado e uma porção inativa, o fragmento N-terminal do proBNP (NT-proBNP). A meia-vida plasmática do NT-proBNP é mais longa e sua concentração plasmática é maior em relação à do BNP ativo⁵². Ambos possuem uma avaliação laboratorial rápida e precisa, e são utilizados como biomarcadores da disfunção do VE⁵³.

Sintetizado principalmente pelo ventrículo, em resposta a estímulos que levem ao estiramento da fibra miocárdica e ao aumento do estresse⁵⁴, através das suas propriedades diuréticas, natriuréticas e vasodilatadoras, o BNP tem participação na regulação da pressão e do volume sanguíneo⁵⁵.

O valor sangüíneo do BNP na criança apresenta um pico logo após o nascimento, e lentamente alcança níveis do adulto em torno dos três meses de vida. A partir daí permanece relativamente estável^{56,57}. Foi descrito um aumento nos níveis de normalidade em meninas com 12 e 13 anos, em meninos com 13 a 14 anos⁵⁸, e na idade adulta observa-se uma tendência a níveis mais elevados com a idade mais avançada, e no sexo feminino⁵⁹.

Diversos estudos indicam a validade do BNP em identificar gravidade e prognóstico nas cardiopatias, relacionando-se com morbidade e mortalidade em adultos e crianças: eleva-se na presença de insuficiência cardíaca⁵⁵ e relaciona-se com a evolução desfavorável em pacientes com infarto do miocárdio⁶⁰ e em portadores de Doença de Chagas foram observados níveis significativamente mais elevados naqueles com comprometimento cardíaco⁶¹. Ribeiro e cols também demonstraram a capacidade do BNP em detectar disfunção sistólica do VE em pacientes com doença de Chagas. Pacientes com eletrocardiograma ou radiografia de tórax alterados, a presença de um valor de BNP maior que 60,7pg/ml apresentou valor preditivo positivo de 80% e valor preditivo negativo de 97% para a detecção de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo⁶².

Em crianças, encontrou-se no BNP um forte valor preditivo de morbidade e mortalidade na disfunção sistólica crônica do VE. A frequência de eventos adversos cardiovasculares no acompanhamento de 90 dias de pacientes com BNP>300pg/mL foi de 88%⁶³.

O BNP desperta grande interesse nas valvopatias, pois um marcador biológico cujo valor refletisse a gravidade da doença e o desenvolvimento de disfunção precoce do VE seria de grande valia⁵². Watanabe e cols.⁴¹ avaliaram 51 pacientes operados por

diversos tipos de valvopatias e observaram que aqueles que apresentavam níveis mais elevados do BNP ($431,0 \pm 145,6$ pg/mL) não obtiveram melhora na classe funcional após a cirurgia.

A IM causa sobrecarga de volume com dilatação do AE e remodelamento do VE e induz à ativação do BNP. Vários estudos têm demonstrado a presença de correlação entre o BNP e a classe funcional na IM: aumento progressivo nos níveis do hormônio com a piora da classe funcional^{52,59,64-66}.

Com o propósito de avaliar se o BNP puramente reflete sintomas e a gravidade da IM, ou se ele é um biomarcador da evolução da função miocárdica, Detaint e cols.⁶⁵ avaliaram clínica e ecocardiograficamente 124 pacientes com IM e os acompanharam por 4 anos. Observaram que sintomas, presença de fibrilação atrial, pressão sistólica da artéria pulmonar e remodelamento atrial e ventricular estavam independentemente relacionados com níveis de BNP mais elevados, demonstrando ser ele um marcador das consequências hemodinâmicas da lesão valvar. Também demonstraram no BNP um valor preditivo independente para uma evolução desfavorável: pacientes com níveis elevados, acima de 31 pg/mL, apresentaram no seguimento de 5 anos uma incidência de morte e insuficiência cardíaca de $42 \pm 10\%$ e os que tinham níveis abaixo de 31 pg/mL tiveram incidência de $16 \pm 7\%$.

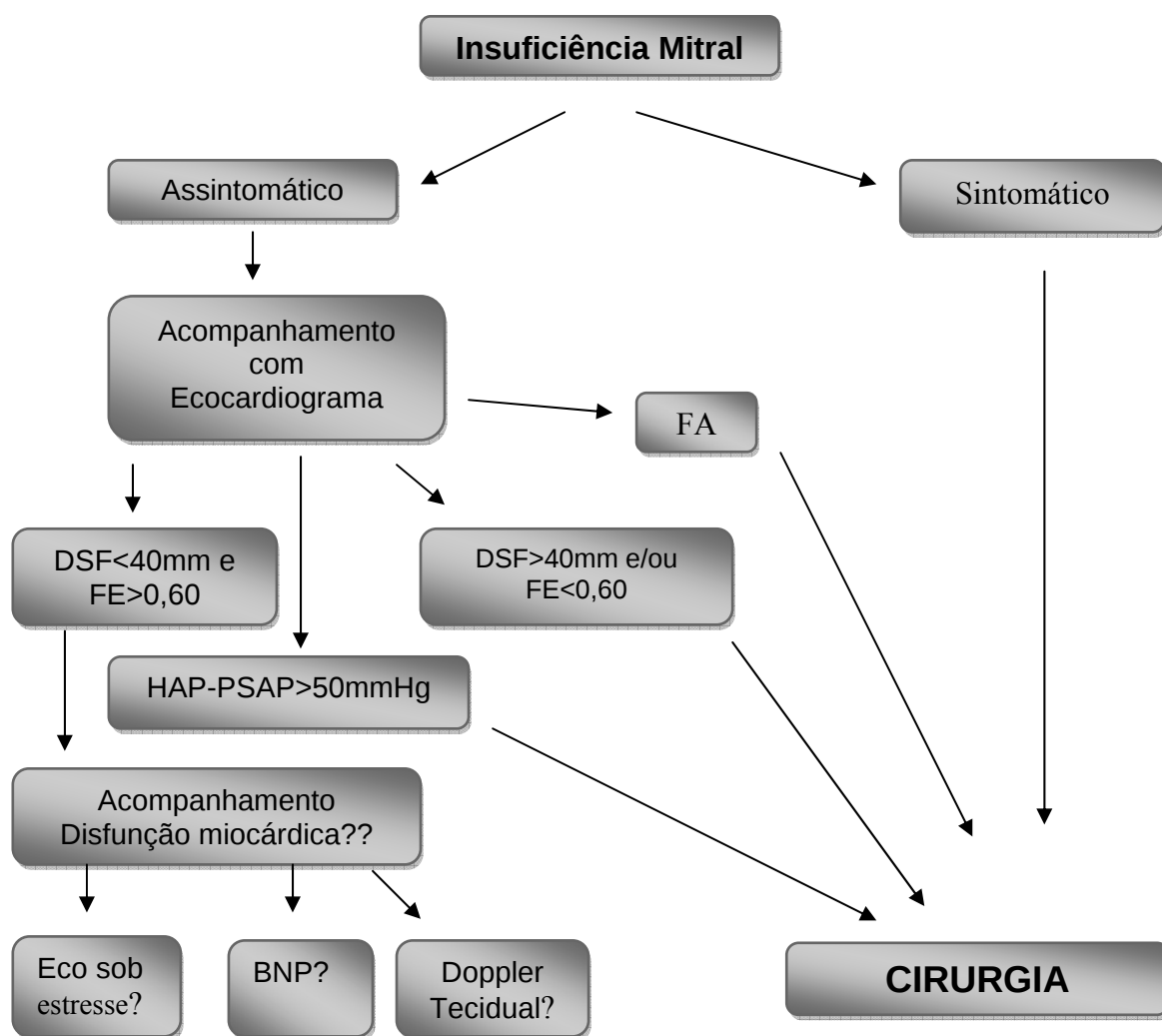
Esses dados corroboram estudos evolutivos anteriores que demonstram que os peptídeos natriuréticos têm valor prognóstico nas cardiopatias^{60,67}. O aumento do nível do BNP é mais pronunciado na IM funcional secundária à diminuição da contratilidade do VE do que na IM orgânica, mesmo com graus de sobrecarga de volumes semelhantes, demonstrando também que ele reflete a gravidade das alterações funcionais, e não apenas o grau de remodelamento do VE da IM⁶⁸. Foi demonstrado que

o BNP associa-se à capacidade funcional avaliada no teste ergométrico em pacientes com IM grave e FE preservada ao ecodopplercardiograma em repouso, sugerindo que ele possa refletir a disfunção miocárdica subclínica do VE⁶⁴.

Sutton e cols.⁵⁹ avaliaram 49 pacientes com vários graus de IM com FE preservada. Estudaram a concentração de ANP, BNP e NT-proBNP. Todos estavam elevados em relação aos controles. De todos os peptídeos, o NT-proBNP correlacionou-se mais de perto com as variáveis clínicas e ecodopplercardiográficas. Não houve relação com a FE ou dimensões do VE, e sim com a gravidade da IM e com o tamanho do AE⁵⁹. Apesar de o BNP ser produzido principalmente pelo ventrículo, esses dados comprovam sua produção também pelo átrio, fato já demonstrado por Hosoda e cols.⁵⁴, que, estudando a expressão do gene do BNP no coração humano, demonstraram presença de RNA mensageiro do BNP também no átrio. Níveis sanguíneos elevados de BNP também são encontrados na estenose mitral pura, com normalização após a valvoplastia⁵².

Na literatura pesquisada existem poucos trabalhos sobre o comportamento do BNP na febre reumática. Demonstrem-se concentrações de BNP significativamente mais elevadas em pacientes com febre reumática, e o hormônio apresentou associação com a pressão sistólica da artéria pulmonar e com a classe funcional⁶⁹. Menenghelo e cols.⁶⁶, estudando pacientes com IM reumática no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, no Brasil, encontraram correlação positiva do BNP com a gravidade da IM e com sintomas. O valor de corte do BNP para a identificação de pacientes com IM grave foi de 15,40 pg/mL, com sensibilidade de 0,73 e especificidade de 0,74 e o valor de corte para identificação de pacientes com IM grave e sintomas foi de 28,40pg/mL com uma sensibilidade de 0,78 e especificidade de 0,83.

Os estudos sugerem que o BNP deveria ser acrescentado na avaliação do paciente com IM assintomático e os pacientes que acusassem níveis elevados seriam considerados de alto risco para o acompanhamento clínico e indicados para cirurgia mais precoce, independentemente dos sintomas^{64-66,68,69}.



FA= fibrilação atrial; DSF=diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; FE=fração de ejeção; HAP= hipertensão arterial pulmonar; PSAP=pressão sistólica da artéria pulmonar; BNP= peptídeo natriurético cerebral.

Figura 2: Organograma para indicação cirúrgica na insuficiência mitral grave, adaptado de LEE e cols⁶

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existe uma tendência, em adultos, à cirurgia precoce na IM grave assintomática, mesmo com função miocárdica preservada, quando há uma grande probabilidade de plastia. Porém, a decisão de indicar cirurgia em toda IM grave exige precaução, pois a plastia pode ocasionalmente falhar, resultando no implante de prótese ou reoperação precoce.

A decisão quanto ao momento cirúrgico requer uma avaliação individualizada, levando em consideração a etiologia da lesão, a idade do paciente, a anatomia da valva, a experiência do grupo cirúrgico e os riscos a longo prazo de uma troca valvar desnecessária. Considerando o subgrupo de pacientes com IM de etiologia reumática – composto em grande parte por crianças e adolescentes de baixo nível socioeconômico – que apresentam comportamento característico, o acompanhamento dos pacientes assintomáticos com função sistólica preservada parece ser uma opção mais adequada.

Salienta-se a importância de acompanhar de perto a contratilidade miocárdica através de todos os meios diagnósticos disponíveis, como o ecodopplercardiograma em repouso ou sob estresse, do Doppler tecidual ou da dosagem plasmática do peptídeo natriurético cerebral.

Há, ainda, necessidade de novos estudos para a validação desses novos métodos diagnósticos, tanto em adultos como em crianças. São métodos simples, que podem ser realizados repetidas vezes, e que poderiam guiar o momento ideal da intervenção cirúrgica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Who Expert Consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a Who Expert Consultation. Geneva, 29 Oct-1Nov 2001.130p.
2. Diogenes MSB, Carvalho AC. Cardite reumática: Peculiaridades diagnósticas e terapêutica. Rev Soc Cardiol. 2005 Jan/Fev;15(1):71-8.
3. Ravisha MS, Tullu MS, Kamat JR. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: clinical profile of 550 cases in India. Arch Med Res. 2003 Sep/Oct;34(5):382-7.
4. Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, Barlow JB. The spectrum of severe rheumatic mitral valve disease in a developing country: correlations among clinical presentation, surgical pathologic findings, and hemodynamic sequelae. An Int Med. 1994 Feb;120(3):177-83.
5. Crawford MH, Soucek J, Oprian CA, Miller DC, Rahimtoola S, Giacomini JC, et al. Determinants of survival and left ventricular performance after mitral valve replacement. Circulation. 1990 Apr;81(4):1173-81.
6. Lee R, Marwick TH. Assessment of subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic mitral regurgitation. Eur J Echocardiography. 2007 Jan;8(1):175-84.
7. Veasy LG, Tani LY. A new look at acute rheumatic mitral regurgitation. Cardiol Young. 2005 Jun;15(6):568-77.
8. Hillman ND, Tani LY, Veasy G, Lambert LL, Di Russo GB, Doty DB. Current status of surgery for rheumatic carditis in children. Ann Thorac Surg. 2004 Oct;78(4):1403-8.

9. Câmara EJ, Neubauer C, Câmara GF, Lopes AA. Mechanisms of mitral valvar insufficiency in children and adolescents with severe rheumatic heart disease: an echocardiographic study with clinical and epidemiological correlations. *Cardiol Young*. 2004 Apr;14(5):527-32.
10. Assef JE, Piegas LS, Pontes Junior SC, Barretto RBM, Maldonado M, Saleh MH. et al. Variáveis Doppler-Ecocardiográficas e o tipo de cirurgia a ser realizada na regurgitação valvar mitral reumática. *Arq Bras Cardiol*. 2004 Dez;83(12):64-70.
11. Shuhaiber J, Anderson RJ. Meta-analysis of clinical outcomes following surgical mitral valve repair or replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007 Dec;31(2):267-75.
12. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug;48(3):e1-148.
13. Chauvaud S, Perier P, Touati G, Relland J, Kara SM, Benomar M, et al. Long-term results of valve repair in children with acquired mitral valve incompetence. *Circulation*. 1986 Sep;74(Suppl I):I104-9.
14. Yoshimura N, Yamaguchi M, Oshima Y, Oka S, Ootaki Y, Murakami H, et al. Surgery for mitral valve disease in the pediatric age group. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Jul;118(1):99-106.
15. Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Frye RL. Mitral regurgitation: what causes the leakage is fundamental to the outcome of valve repair. *Circulation*. 2003 Jul;108(3):253-6.

16. Chauvaud S, Fuzellier JF, Berrebi A, Deloche A, Fabiani JN, Carpentier A. Long-term (29 years) results of reconstructive surgery in rheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation*. 2001 Sep;104(Suppl I):I12-5.
17. Gometza B, al-Halees Z, Shahid M, Hatle LK, Duran CM. Surgery for rheumatic mitral regurgitation in patients below twenty years of age. An analysis of failures. *J Heart Valve Dis*. 1996 May;5(3):294-301.
18. Pomerantzeff PMA, Brandão CMA, Faber CM, Grinberg M, Cardoso LF, Tarasoutchi F, et al. Plástica da valva mitral em portadores de febre reumática. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1998 Jul/Set;13(3):211-5.
19. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983 Sep;86(3):323-37.
20. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, Tajik AJ, Schaff HV, Bailey KR, et al. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med*. 1996 Nov;335(19):1417-23.
21. Otto CM, Salerno CT. Timing of surgery in asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2005 Mar;352(9):928-9.
22. Block PC. Percutaneous transcatheter repair for mitral regurgitation. *J Interv Cardiol*. 2006 Dec;19(6):547-51.
23. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003 Jul;16(7):777-802.

24. Argüelles E, Mesquita ET. Indicação cirúrgica nas valvopatias crônicas mitrais e aórticas. In: Argüelles E, editor. Febre reumática e doenças valvulares do coração. Rio de Janeiro: Revinter; 2002. p143-58.
25. Delahaye JP, Gare JP, Viguier E, Delahaye F, De Gevigney G, Milon H. Natural history of severe mitral regurgitation. *Eur Heart J*. 1991 Jul;12(Suppl B):5-9.
26. Carabello BA. Mitral regurgitation, Part. 1: basic pathophysiological principles. *Mod Concepts Cardiol Dis*. 1988 Oct;57(10):53-8.
27. Enriquez-Sarano M, Basmadjian AJ, Rossi A, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Progression of mitral regurgitation: a prospective Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Oct;34(4):1137-44.
28. Rosenhek R, Rader F, Klaar U, Gabriel H, Krejc M, Kalbeck D, et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 2006 May;113(18):2238-44.
29. Agricola E, Galderisi M, Oppizzi M, Schinkel AF, Maisano F, De Bonis M, et al. Pulsed tissue Doppler imaging detects early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation. *Heart*. 2004 Apr;90(4):406-10.
30. Matsumura T, Ohtaki E, Tanaka K, Misu K, Tobaru T, Asano R, et al. Echocardiographic prediction of left ventricular dysfunction after mitral valve repair for mitral regurgitation as an indicator to decide the optimal timing of repair. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Aug;42(3):458-63.
31. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2005 Mar;352(9):875-83.

32. Lee R, Haluska B, Leung DY, Case C, Mundy J, Marwick TH. Functional and prognostic implications of left ventricular contractile reserve in patients with asymptomatic severe mitral regurgitation. *Heart*. 2005 Nov;91(11):1407-12.
33. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, Bailey KR, Frye RL. Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation*. 1994 Aug;90(2):830-7.
34. Krishnan US, Gersony WM, Berman-Rosenzweig E, Apfel HD. Late left ventricular function after surgery for children with chronic symptomatic mitral regurgitation. *Circulation*. 1997 Dec;96(12):4280-5.
35. Lee JY, Noh CI, Bae EJ, Yun YS, Lee RJ, Kim YJ. Preoperative left ventricular end systolic dimension as a predictor of postoperative ventricular dysfunction in children with mitral regurgitation. *Heart*. 2003 Oct;89(10):1243-4.
36. Bonow RO, Carabello B, deLeon AC Jr, Edmunds LH Jr, Fedderly BJ, Freed MD, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation*. 1998 Nov;98:1949-84.
37. Otto CM. Clinical practice. Evaluation and management of chronic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2001 Sep;345(10):740-6.
38. Messika-Zeitoun D, Bellamy M, Avierinos JF, Breen J, Eusemann C, Rossi A, et al. Left atrial remodeling in mitral regurgitation-methodological approach, physiological determinants, and outcome implications: a prospective quantitative Doppler-echocardiographic and electron beam-computed tomographic study. *Eur Heart J*. 2007 Jun;28(14):1773-81.
39. Marijon E, Jani D, Voicu S, Ou P. Effect of left atrial compliance on pulmonary artery pressure: a case report. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006 Aug 10;4:31.

40. Schuler G, Peterson KL, Johnson A, Francis G, Dennish G, Utley J, et al. Temporal response of left ventricular performance to mitral valve surgery. *Circulation*. 1979 Jun;59(6):1218-31.
41. Watanabe M, Murakami M, Furukawa H, Nakahara H. Is measurement of plasma brain natriuretic peptide levels a useful test to detect for surgical timing of valve disease? *Int J Cardiol*. 2004 Jul;96(1):21-4.
42. Jones CJ, Raposo L, Gibson DG. Functional importance of the long axis dynamics of the human left ventricle. *Br Heart J*. 1990 Apr;63(4):215-20.
43. Vinereanu D, Ionescu AA, Fraser AG. Assessment of left ventricular long axis contraction can detect early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation. *Heart*. 2001 Jan;85(1):30-6.
44. Alam M, Wardell J, Andersson E, Nordlander R, Samad B. Assessment of left ventricular function using mitral annular velocities in patients with congestive heart failure with or without the presence of significant mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003 Mar;16(3):240-5.
45. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ayan T, editors. Evaluation of systolic and diastolic function of the left ventricle. In: Feigenbaum's Echocardiography. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2005, p.138-80.
46. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorcsan J 3rd. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol*. 1996 May;77(11):979-84.
47. Haluska BA, Short L, Marwick TH. Relationship of ventricular longitudinal function to contractile reserve in patients with mitral regurgitation. *Am Heart J*. 2003 Jul;146(1):183-8.

48. Borg AN, Deepak SM, Beynon RP, Williams SG, Ray SG. A comprehensive tissue Doppler assessment of left ventricular function in patients with primary mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Oct;20(10):1149-59.
49. Wu WC, Aziz GF, Sadaniantz A. The use of stress echocardiography in the assessment of mitral valvular disease. *Echocardiography*. 2004 Jul;21(5):451-8.
50. Monin JL. Stress haemodynamics for asymptomatic mitral regurgitation: how much does it help? *Heart*. 2005 Nov;91(11):1383-4.
51. Bold AJ. Atrial natriuretic factor of the rat heart. Studies on isolation and properties. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1982 Jun;170(2):133-8.
52. Ray SG. Natriuretic peptides in heart valve disease. *Heart*. 2006 Oct;92(9):1194-7.
53. Jefferies JL, Chang AC. The neurohormonal axis and biochemical markers of heart failure. *Cardiol Young*. 2005 Aug;15(4):333-44.
54. Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Jougasaki M, Shirakami G, et al. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart. Production in the ventricle. *Hypertension*. 1991 Jun;17(6 Pt 2):1152-5.
55. Yoshimura M, Yasue H, Morita E, Sakaino N, Jougasaki M, Kurose M, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1991 Oct;84(4):1581-8.
56. Yoshiyoshi M, Kamiya T, Saito Y. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth. *Eur J Endocrinol*. 1995 Aug;133(1):207-9.
57. Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein AJ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated

- levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Pediatr.* 2004 May;93(5):603-7.
58. Mir TS, Flato M, Falkenberg J, Haddad M, Budden R, Weil J, et al. Plasma concentrations of N-terminal brain natriuretic peptide in healthy children, adolescents, and young adults: effect of age and gender. *Pediatr Cardiol.* 2006 Feb;27(1):73-7.
59. Sutton TM, Stewart RA, Gerber IL, West TM, Richards AM, Yandle TG, et al. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jun;41(12):2280-7.
60. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 1993 Jul;88(1):82-91.
61. Melo RBM, Parente GBO, Victor EG. Determinação do peptídeo natriurético cerebral humano em portadores da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol.* 2005 Fev;84(2):137-40
62. Ribeiro AL, dos Reis AM, Barros MV, de Sousa MR, Rocha AL, Perez AA, et al. Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in Chagas' disease. *Lancet.* 2002 Aug;360(9331):461-2.
63. Price JF, Thomas AK, Grenier M, Eidem BW, O'Brian Smith E, et al. B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation.* 2006 Sep;114(10):1063-9.

64. Yusoff R, Clayton N, Keevil B, Morris J, Ray S. Utility of plasma N-terminal brain natriuretic peptide as a marker of functional capacity in patients with chronic severe mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* 2006 May;97(10):1498-501.
65. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF, Scott C, Chen H, Burnett JC Jr, et al. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. *Circulation.* 2005 May;111(18):2391-7.
66. Meneghelo ZM, Magalhães HM, Ramos AIO, Assef JE, Le Bihau DC, Salvarani NAC, et al. Sensibilidade e especificidade do hormônio natriurético do tipo B para identificar doentes com insuficiência mitral grave sintomáticos e assintomáticos. *Arq Bras Cardiol.* 2004 Dez;83(11):21-25.
67. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation.* 1990Nov;82(5):1724-9.
68. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Chen HH, Rossi A, Avierinos JF, Scott C, et al. Association of B-type natriuretic peptide activation to left ventricular end-systolic remodeling in organic and functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* 2006 Apr;97(7):1029-34.
69. Gölbapý Z, Uçar O, Yüksel AG, Gülel O, Aydoğdu S, Ulusoy V. Plasma brain natriuretic peptide levels in patients with rheumatic heart disease. *Eur J Heart Fail.* 2004 Aug;6(6):757-60.

Artigo Original

Caracterização clínica e funcional da insuficiência mitral reumática em crianças e adolescentes: contribuição do NT-proBNP

* Artigo de Revisão a ser submetido para publicação e formatado de acordo com as normas do *Cardiology in the Young*. f.gil@ich.ucl.ac.uk

RESUMO

A febre reumática persiste como um problema relevante de saúde pública, de distribuição mundial. Afeta predominantemente os indivíduos dos países em desenvolvimento. Em menores de 20 anos, a insuficiência mitral pura é a lesão mais encontrada na valvopatia reumática crônica. No presente estudo, avaliou-se a insuficiência mitral de etiologia reumática em crianças e adolescentes, abordando seus aspectos clínicos (tempo de doença, classe funcional, uso de penicilina benzatina e número de surtos de atividade da febre reumática), eletrocardiográficos (sobrecarga atrial e/ou ventricular esquerda), ecodopplercardiográficos (medidas do átrio e ventrículo esquerdos, fração de ejeção e pressão arterial pulmonar) e a dosagem plasmática da fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral, por “electrochemiluminescence immunoassay-ECLIA”. Foram estudados 53 pacientes com insuficiência mitral reumática de grau moderado (41,5%) ou grave (58,5%), não operados, fora da fase aguda da doença, atendidos em um hospital de referência em cardiologia pediátrica no nordeste do Brasil. A média da idade dos pacientes foi de 10,6 anos, mínima de 3 e máxima de 19 anos. As variáveis ecodopplercardiográficas estudadas, exceto a fração de ejeção, apresentaram correlação significativa com o peptídeo natriurético cerebral, demonstrando que esse hormônio reflete as consequências hemodinâmicas da insuficiência mitral. Concluiu-se que, em crianças e adolescentes, o remodelamento cardíaco que ocorre na insuficiência mitral reumática leva à produção do peptídeo natriurético, e esse hormônio poderia ser utilizado como meio diagnóstico complementar no acompanhamento desses pacientes.

Palavras-chave: Febre reumática, Insuficiência da valva mitral, Ecocardiografia, Peptídeos Natriuréticos

ABSTRACT

Rheumatic fever is a public health problem of universal distribution, predominately affecting individuals in developing countries. In individuals less than 20 years of age, pure mitral regurgitation is the most commonly found condition in chronic rheumatic valve disease. In the present study, rheumatic mitral regurgitation was assessed in children and adolescents, addressing its clinical (duration of the disease, functional class, use of benzathine penicillin and number of outbreaks of rheumatic fever activity), electrocardiographic (left atrium and/or ventricle overload) and echocardiographic (left atrium and ventricle measurements, ejection fraction and pulmonary artery pressure) characteristics as well as plasma dose of N-terminal portion of the brain natriuretic peptide through electrochemiluminescence immunoassay - ECLIA. Fifty-three patients were studied; subjects had moderate (41.5%) or severe (58.5%) rheumatic mitral regurgitation; had not undergone surgery; were not in the acute phase of the disease; and were being treated at a pediatric cardiology reference hospital in northeastern Brazil. Mean patient age was 10.6 years (minimum of 3; maximum of 19 years). With the exception of the ejection fraction, the echocardiographic Doppler variables had a significant correlation to the natriuretic peptide, demonstrating that this hormone reflects the hemodynamic consequences of mitral regurgitation. It was concluded that the cardiac remodeling that occurs in rheumatic mitral regurgitation in children and adolescents leads to the production of the brain natriuretic peptide, which can be used as complementary diagnostic tool in the follow up of such patients.

Key words: Rheumatic fever, Mitral valve insufficiency, Echocardiography, Natriuretic peptides

INTRODUÇÃO

Na primeira e segunda décadas de vida, a insuficiência mitral isolada é a valvopatia mais encontrada na cardiopatia reumática crônica^{1,2}. A insuficiência mitral crônica apresenta evolução insidiosa e ocasiona uma sobrecarga crônica de volume para o ventrículo esquerdo. Poderá ocorrer disfunção sistólica irreversível ao longo da evolução³, se a correção cirúrgica for indicada tardiamente. No acompanhamento clínico dos pacientes, é necessária a avaliação periódica da função sistólica do ventrículo esquerdo, no intuito de identificar o ponto crítico inicial da alteração da contratilidade miocárdica⁴⁻⁶.

A fração de ejeção e o diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo obtidos pelo ecodopplercardiograma são os métodos recomendados atualmente para esse fim^{7,8}. Vários autores demonstraram haver correlação dessas variáveis com mortalidade e disfunção miocárdica pós-operatória^{4,6,9}. Entretanto, na insuficiência mitral, a fração de ejeção apresenta-se artificialmente elevada e pode manter-se dentro dos limites inferiores da normalidade, mesmo quando já está presente algum grau de disfunção miocárdica^{5,10,11}.

É necessário que métodos mais precisos sejam desenvolvidos e testados para a detecção da disfunção miocárdica subclínica, objetivando uma melhor definição do momento cirúrgico.

O pró-hormônio proBNP é produzido no cardiomiócito, sofre clivagem e transforma-se em BNP, que é o hormônio ativo e a porção N-terminal do proBNP (NT-proBNP), fração inativa, que possui concentração plasmática maior e meia-vida mais longa que o BNP ativo¹². Ambos têm sido utilizados na avaliação da disfunção do ventrículo esquerdo¹² e também têm sido bastante estudados nas valvopatias¹³. Foi

demonstrado que a sobrecarga de volume e o remodelamento do ventrículo esquerdo que ocorrem na insuficiência mitral induzem a sua ativação¹⁴. Porém, há poucos dados na literatura sobre o BNP na febre reumática¹⁵ e não há dados sobre seu comportamento em crianças e adolescentes com valvopatia reumática.

O presente estudo tem como objetivo avaliar a insuficiência mitral de etiologia reumática em crianças e adolescentes, abordando seus aspectos clínicos, eletrocardiográficos e ecodopplercardiográficos, relacionando-os entre si e averiguar a concordância entre as variáveis do ecodopplercardiograma e o valor plasmático do NT-proBNP na avaliação das alterações hemodinâmicas do ventrículo esquerdo dos pacientes

MÉTODOS

Amostra

Inicialmente foram estudados 78 pacientes, crianças e adolescentes (≤ 19 anos, de acordo com as normas da Organização Mundial de Saúde), com insuficiência mitral reumática crônica isolada, não operada, fora do período da fase aguda da doença, atendidos no Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP), no período de fevereiro a julho de 2007. Esse hospital, situado no estado de Pernambuco, no Nordeste do Brasil, é referência na Região, para cardiologia pediátrica.

Com o objetivo de selecionar os pacientes que apresentavam insuficiência mitral moderada ou grave, com repercussão hemodinâmica, foi realizado ecodopplercardiograma em todos os casos. Foram excluídos 24 pacientes, por apresentarem insuficiência mitral leve, sem repercussão hemodinâmica, e um paciente

que se apresentava em insuficiência cardíaca grau IV, com instabilidade hemodinâmica.

Dessa forma, 53 pacientes preencheram os critérios de inclusão.

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética local e foi obtido “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” do responsável.

Avaliação clínica

Na história clínica, obtida através de questionário aplicado diretamente ao paciente ou ao seu responsável, foram identificados: o tempo de doença, a classe funcional (de acordo com a NYHA), o uso de penicilina benzatina (regular ou irregular) e o número de surtos da fase aguda da febre reumática.

Para o diagnóstico de febre reumática seguiram-se os critérios de Jones modificados^{16,17} ou achados ecodopplercardiográficos compatíveis com valvopatia reumática^{2,18}.

Exames complementares

Todos os pacientes realizaram eletrocardiograma e ecodopplercardiograma. Em quatro pacientes houve perda do material e não foi possível a dosagem do NT-proBNP e eles participaram apenas da análise das variáveis não relacionadas a esse hormônio.

No eletrocardiograma foram avaliados o ritmo cardíaco e a presença de sobrecarga de câmaras esquerdas. Foi considerada sobrecarga ventricular esquerda, de acordo com Garson, se a onda “S” de V1 ou a onda “R” de V6 apresentasse amplitude maior que o percentil 98th para a idade¹⁹. Para sobrecarga ventricular esquerda nos pacientes maiores de 15 anos e para sobrecarga atrial esquerda, foram considerados os valores expressos por Sanches e Moffa²⁰.

O ecodopplercardiograma foi realizado por um único examinador que no momento do exame desconhecia o resultado das outras variáveis. As medidas representam a média de três batimentos e seguiram as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia²¹. A medida linear do átrio esquerdo, seu volume (utilizando o método de Simpson) e os diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo foram corrigidos para a superfície corpórea²². Como não havia disfunção segmentar, a fração de ejeção foi calculada pelo método de Teicholtz²³, a partir das medidas no modo “M”.

Para a quantificação da insuficiência mitral, utilizou-se a composição de variáveis quantitativas: orifício efetivo regurgitante (OER), volume regurgitante e fração regurgitante (calculados a partir do método da área de superfície proximal de isovelocidade - PISA) e a *vena contracta*^{24,25}. Seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia para a avaliação da gravidade da regurgitação valvar, considerou-se insuficiência mitral moderada quando estava presente orifício efetivo regurgitante $\geq 0,2$ e $< 0,4 \text{ cm}^2$, volume regurgitante ≥ 30 e $< 60 \text{ mL}$, fração regurgitante ≥ 30 e $< 50\%$ e vena contracta de 0,3 a 0,7cm; e insuficiência mitral grave quando o orifício efetivo regurgitante encontrava-se $\geq 0,4 \text{ cm}^2$, volume regurgitante $\geq 60 \text{ mL}$, fração regurgitante $\geq 50\%$ e vena contracta $> 0,7 \text{ cm}$ ²⁴.

Para a avaliação do BNP, uma amostra de 3mL de sangue venoso foi coletada com o paciente em repouso e o plasma armazenado a -80°C . Foi dosado o NT-proBNP por imunoensaio de electroquimioluminescência (*electrochemiluminescence immunoassay* ou “ECLIA”), utilizando-se um analisador de imunoensaio Elecsys 2010, da Roche Diagnóstica, que apresenta como limite de detecção mínimo de 5 e máximo de 35.000pg/mL.

Análise estatística

Para as variáveis numéricas que apresentaram distribuição aproximadamente simétrica, utilizaram-se a média e o desvio padrão como medidas descritivas do valor central e da dispersão, respectivamente. Para aquelas que apresentavam distribuição assimétrica (tempo de doença, volume do átrio esquerdo e NT-proBNP), utilizaram-se a mediana e a distância interquartil. Os dados categóricos foram resumidos através de frequências absoluta e relativa. A associação entre variáveis categóricas foi avaliada pelo teste exato de Fisher. Para comparações de variáveis contínuas entre dois ou mais grupos, utilizaram-se os testes de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. A correlação entre variáveis contínuas foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Spearman. As linhas de tendência ajustadas aos gráficos foram obtidas pelo procedimento “lowess”. Foi adotado o nível de significância de 0,05. A análise foi realizada com os “softwares” Minitab14.2 e Stata 9.2.

RESULTADOS

Características demográficas e clínicas

Dos 53 pacientes avaliados, 32 (60,4%) eram do sexo feminino. A idade variou de 3 a 19 anos, com média de $10,6 \pm 3,2$. A média da superfície corpórea (fórmula de DuBois e DuBois)²⁶ foi de $1,19 \pm 0,32\text{m}^2$. A maioria dos pacientes apresentava insuficiência mitral grave (58,5%) com tempo de doença variando de 5 a 101 meses. Dentre os 53 pacientes, 41(77,3%) encontravam-se em classe funcional I ou II da *New York Heart Association* (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1: Frequência absoluta e relativa dos casos de insuficiência mitral reumática segundo características demográficas, clínicas e dos exames complementares

Variáveis			n	%
Demográficas	Sexo	Masculino	21	39,6
		Feminino	32	60,4
	Idade	<10anos	27	50,9
		10-19anos	26	49,1
Clínicas	SC m ²	<1,00	18	34,0
		≥1,00	35	66,0
	Tempo doença	<24 meses	15	29,4
		≥24 meses	36	70,6
	Uso penicilina	Regular	48	90,6
		Irregular	5	9,4
	N.surtos	0-1	38	74,5
		≥2	13	25,5
	Classe funcional	I	22	41,5
		II	19	35,8
		III	12	22,6
Exames	ECG	Normal	31	58,5
		Alterado	22	41,5
	Gravidade da IM	Moderada	22	41,5
		Grave	31	58,5

SC= superfície corpórea; N. surtos=número de surtos da fase aguda da doença; Classe funcional segundo a NYHA, ECG=eletrocardiograma; IM=insuficiência mitral.

Tabela 2: Medidas estatísticas de posição central e dispersão das variáveis contínuas: demográfica e clínica, do ecodopplercardiograma e do NT-proBNP

Variável		Tendência central	Dispersão	Mínimo	Máximo
Demográfica e clínica	Idade (anos)	10,6*	3,2 ⁺	3,0	18,0
	SC (m ²)	1,19*	0,33 ⁺	0,62	2,20
	T. Doença (meses)	36,0**	44,0 ⁺⁺	5,0	101,0
Ecodopplercardiograma	Vol. AE/SC (mL/m ²)	63,0**	43,6 ⁺⁺	27,0	237,0
	AE/SC (mm/m ²)	37,4*	52,0 ⁺	22,0	68,0
	VED/SC (mm/m ²)	48,0*	11,5 ⁺	31,8	75,0
	VES/SC (mm/m ²)	30,5*	7,2 ⁺	21,0	49,1
	FE	0,65*	0,04 ⁺	0,53	0,73
NT-proBNP		185,0**	238,5 ⁺⁺	11,5	1710,0

* = média; ** = mediana; + = desvio padrão; ++ = distância interquartil; SC = superfície corpórea; T. doença= tempo de doença; Vol. AE= volume do átrio esquerdo; VED= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VES=diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; FE= fração de ejeção.

Dentre os 53 pacientes, 90,6% afirmaram fazer uso regular da penicilina benzatina no período da avaliação e 25,5% haviam apresentado mais de um surto da fase aguda da febre reumática.

Tabela 3: Associação entre os achados do ECG e a gravidade da IM

ECG	Grau de IM		Total	p valor
	Moderada	Grave		
Normal	19(61,3%)	12(38,7%)	31(100,0%)	0,001*
Alterado	3(13,6%)	19(86,4%)	22(100,0%)	
Total	22(41,5%)	31(58,5%)	53(100,0%)	

ECG=eletrocardiograma; IM=insuficiência mitral; * = teste exato de Fisher

Tabela 4: Associação entre a gravidade da IM e a classe funcional com o NT-proBNP

	NT-proBNP				Máx.	p valor
	N	Med.	Min.	DIQ		
Gravidade da IM						
Moderada	20	154,4	14,2	159,3	890,6	0,167*
Grave	29	220,3	11,5	524,5	1710,0	
Classe Funcional						
I	20	176,6	11,5	193,0	1579,0	0,498**
II	17	165,3	16,5	234,3	1710,0	
III	12	216,8	39,0	682,3	1162,0	

NT-proBNP=fração N terminal do pro-peptídeo natriurético; * = Teste de Mann-Whitney; ** = Teste de Kruskal-Wallis; Med.=mediana; Min.=valor mínimo; DIQ=distância interquartil; Max.=valor máximo; p valor=nível de significância; IM=insuficiência mitral

Características eletrocardiográficas, ecodopplercardiográficas e do peptídeo natriurético cerebral

Todos os pacientes encontravam-se em ritmo sinusal, exceto um, portador de fibrilação atrial. Sinais de sobrecarga atrial e/ou ventricular esquerda estiveram presentes em 22 pacientes (41,5%). Houve associação significativa entre alterações do eletrocardiograma e a presença de insuficiência mitral grave ($p=0,001$). A ocorrência de insuficiência mitral grave foi maior nos pacientes com eletrocardiograma alterado (Tabela 3).

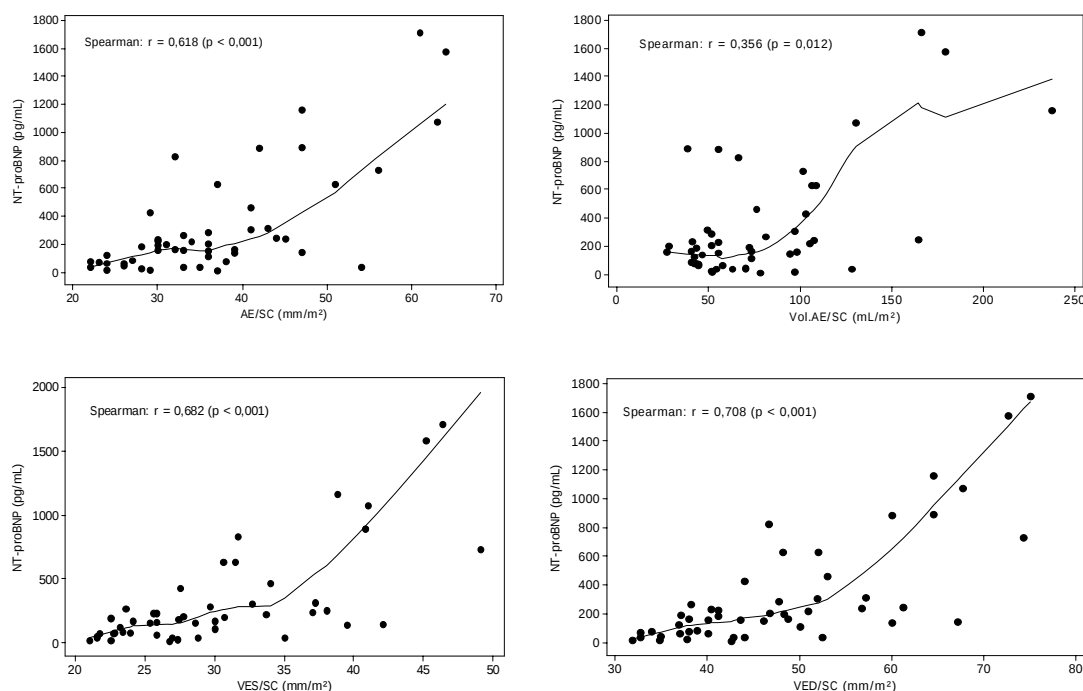
As medidas das cavidades esquerdas realizadas no ecodopplercardiograma foram corrigidas para a superfície corpórea (SC) e evidenciaram grau importante de remodelamento cardíaco. (Tabela 2). A fração de ejeção apresentou média dentro da normalidade. Apenas três pacientes (5,7%) apresentavam fração de ejeção abaixo de 0,60. O valor plasmático do NT-proBNP variou de 11,5 a 1710,0pg/mL, com mediana de 185,0 (distância interquartil de 238,5).

Na análise univariada houve correlação positiva significativa entre os valores do NT-proBNP e o volume do AE/SC, diâmetro do AE/SC, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo/SC e diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo/SC (Figura 1).

Nos casos que apresentavam regurgitação tricúspide, foi possível calcular o valor estimado da pressão arterial pulmonar (54,7%) e houve correlação positiva significativa entre ela e os níveis plasmáticos do hormônio (Figura 2).

A maioria dos pacientes encontrava-se em classe funcional I ou II (77,3%) (Tabela 1) e não houve associação significativa entre o NT-proBNP e a classe funcional ($p=0,477$) (Tabela 4, Figura 3).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as distribuições do valor do NT-proBNP entre os pacientes com insuficiência mitral moderada e os com insuficiência mitral grave ($p=0,122$) (Tabela 4).



AE= diâmetro do átrio esquerdo; SC=superfície corpórea; Vol.AE=volume do átrio esquerdo; VED= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, VES=diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo

Figura 1- Correlação entre variáveis do ecodopplercardiograma com o NT-proBNP em 49 pacientes com insuficiência mitral moderada ou grave de etiologia reumática

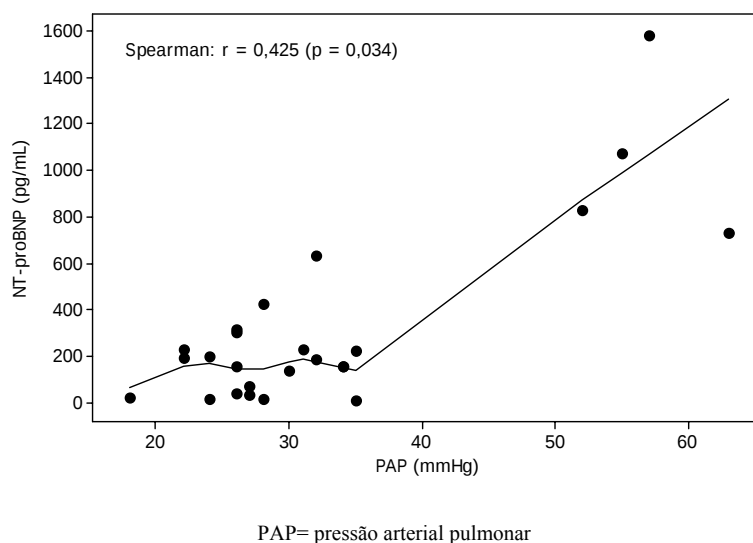


Figura 2: Correlação entre a pressão arterial pulmonar e o NT-proBNP em 25 pacientes com insuficiência mitral moderada ou grave de etiologia reumática

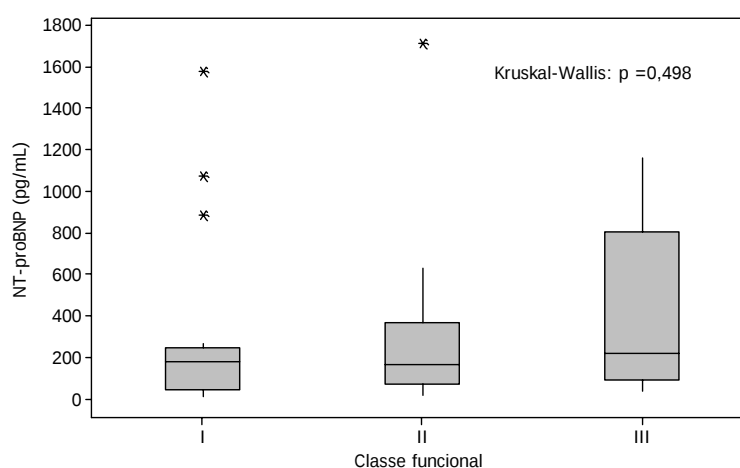


Figura 3: Distribuição dos casos segundo a classe funcional (NYHA) e os valores do NT-proBNP em 49 pacientes com insuficiência mitral moderada ou grave de etiologia reumática

DISCUSSÃO

A grande maioria das pesquisas direcionadas para a insuficiência mitral abrange pacientes adultos. No presente estudo, metade do grupo é composto por crianças e a idade mínima é de 3 anos, todos com insuficiência mitral com repercussão hemodinâmica significativa, como costuma ocorrer na febre reumática em países em

desenvolvimento^{2,27,28}. Esse achado se deve, provavelmente, a condições de vida e de assistência médica inadequadas. Hillman e cols.²⁹ já haviam chamado atenção de que em crianças de melhor nível socioeconômico observa-se menor necessidade de tratamento cirúrgico. De 366 pacientes que apresentaram fase aguda da febre reumática, apenas 26 (7,1%) (3 na fase aguda e 23 ao longo da evolução) necessitaram de cirurgia para correção da lesão valvar, contrastando com a necessidade de cirurgia em outras localidades, como no Norte da Austrália (18%) e no Líbano (31%); cujas populações eram socioeconomicamente menos favorecidas.

Um elevado percentual de pacientes do presente estudo afirmou fazer uso regular da profilaxia antibiótica com penicilina benzatina, o que não costuma ocorrer nos países em desenvolvimento. Como esse dado foi adquirido através de questionário, pode ter ocorrido um viés de informação relacionado à não aderência à medicação recomendada.

Quando comparada a estudos na população adulta^{4,30}, a presença de arritmia foi pouco freqüente. Apenas um paciente apresentou fibrilação atrial, apesar do acentuado grau de dilatação do átrio esquerdo encontrado em vários pacientes. Chauvaud e cols.³¹ também encontraram baixa incidência dessa arritmia em crianças com febre reumática: 91% dos seus pacientes estavam em ritmo sinusal.

Estudos anteriores realizados em adultos demonstraram correlação entre o BNP e a classe funcional na insuficiência mitral, com aumento progressivo nos valores do hormônio à medida que ia aumentando a classe funcional^{14,32-34}. Isso contrasta com os resultados deste estudo, em que não se observou associação significativa entre o NT-proBNP e a classe funcional possivelmente pela subjetividade da avaliação do sintoma na criança, pois não foram realizados testes para avaliação objetiva da classe funcional.

Enriquez-Sarano e cols.⁴ demonstraram que a classe funcional possui valor preditivo de mortalidade precoce e tardia na insuficiência mitral, de modo que aguardar sintomas para a indicação cirúrgica estava associado com significativo excesso de mortalidade pós-operatória. Recomenda-se, atualmente, nos pacientes assintomáticos, o acompanhamento clínico com avaliação periódica da contratilidade miocárdica do ventrículo esquerdo, pelo ecodopplercardiograma, através do cálculo da fração de ejeção e a medida do diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo⁷. Em crianças, a recomendação da American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA) restringe-se à fração de ejeção⁷.

Pelas condições hemodinâmicas da insuficiência mitral grave, o cálculo da fração de ejeção é um método imperfeito para a avaliação da contratilidade miocárdica do ventrículo esquerdo nessa lesão. Numa fase mais avançada da doença, mesmo quando se inicia a diminuição da função contrátil do ventrículo esquerdo e a diminuição do volume sistólico anterógrado, a fração de ejeção pode ainda manter-se dentro dos limites inferiores da normalidade secundária à pós-carga diminuída, com o esvaziamento do sangue para o átrio esquerdo, que apresenta baixa resistência¹⁰.

No presente estudo, a correlação da fração de ejeção com o NT-proBNP não alcançou nível de significância. Chama a atenção o grau de remodelamento das cavidades, com uma fração de ejeção ainda preservada e com os valores do NT-proBNP elevados em muitos desses pacientes. Essa observação poderia ser um sinal de alerta de que a fração de ejeção realmente não esteja sendo um indicador seguro da função miocárdica nessa população.

No presente estudo, o NT-proBNP também apresentou correlação positiva significativa com as dimensões do átrio esquerdo. Esse achado está de acordo com o

observado por Sutton e cols.³³, que, avaliando pacientes com variados graus de insuficiência mitral e fração de ejeção preservada, relataram que a secreção do BNP esteve mais relacionada com o aumento do átrio esquerdo do que com o remodelamento do ventrículo esquerdo ou com a fração de ejeção. Apesar de o BNP ser produzido principalmente pelo ventrículo, outros achados também comprovam sua produção atrial: apresenta-se elevado na estenose mitral pura com normalização após valvoplastia¹³, e estudando-se a expressão do gene do BNP no coração humano, demonstrou-se presença de RNA mensageiro do BNP também no átrio³⁵.

O BNP tem sido utilizado no prognóstico da hipertensão arterial pulmonar idiopática, sendo seus valores elevados associados com maior mortalidade nessa doença³⁶. Também se apresenta elevado em crianças com sobrecarga de pressão ou volume das cavidades direitas³⁷. Nesse estudo, houve correlação positiva do BNP com os valores da pressão arterial pulmonar.

Em crianças, foi demonstrado que o BNP tem valor preditivo para morbidade e mortalidade da disfunção sistólica crônica do ventrículo esquerdo³⁸. Na insuficiência mitral já foi demonstrado que é um fator preditivo, independente de mortalidade e surgimento de insuficiência cardíaca ao longo do acompanhamento clínico¹⁴. Yusoff e cols.³⁴, estudando o BNP com alterações do teste ergométrico, sugerem que o BNP alterado em pacientes com insuficiência mitral e fração de ejeção normal em repouso possa refletir uma disfunção ventricular subclínica.

No presente estudo, obteve-se uma correlação significativa do NT-proBNP com medidas ecodopplercardiográficas que refletem as consequências hemodinâmicas da insuficiência mitral. A correlação foi forte e significativa com o diâmetro do átrio esquerdo/SC, com o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo/SC e com o diâmetro

sistólico final do ventrículo esquerdo/SC, melhor marcador do remodelamento cardíaco da insuficiência mitral⁷. Yusoff e cols.³⁴ e Detaint e cols.^{14,39} também demonstraram que o BNP reflete o impacto da regurgitação mitral sobre o coração, independentemente do grau de regurgitação valvar.

Dentre todas as variáveis ecodopplercardiográficas que se relacionaram significativamente com o nível plasmático do NT-proBNP, chama a atenção a forma de tendência apresentada. Como demonstrado nas Figuras 1-2, percebe-se que o NT-proBNP tem comportamento relativamente estável até certos valores de remodelamento cardíaco e grau de hipertensão arterial pulmonar. A partir de determinado ponto, passa a apresentar comportamento consideravelmente elevado. Tal ocorrência pode estar determinando o ponto crítico de remodelamento das cavidades. Como o BNP possui valor prognóstico demonstrado^{14,38}, esse poderia ser o início de uma fase de deterioração, de evolução desfavorável.

Em crianças e adolescentes, não estão bem definidos os pontos de corte do ecodopplercardiograma para a indicação cirúrgica, e o uso isolado da fração de ejeção não é uma medida ideal. Este estudo sugere que, a partir desses pontos crítico do remodelamento das cavidades esquerdas avaliados ao ecodopplercardiograma, em que ocorre a mudança na linha de tendência, o acompanhamento deva ser realizado mais de perto, e, se possível, lançando mão do NT-proBNP.

Uma limitação deste estudo foi a ausência de um seguimento dos pacientes, para identificar se os valores elevados do peptídeo natriurético apresentaram associação com disfunção miocárdica pós-operatória neste subgrupo de pacientes. Além disso, as medidas foram obtidas por um único ecocardiografista e as variáveis não foram testadas interobservador, porém foram obtidas as médias de três medidas para a análise.

De acordo com os dados desta pesquisa, concluiu-se que, em crianças e adolescentes, o remodelamento cardíaco que ocorre na insuficiência mitral reumática leva à produção do peptídeo natriurético. Há necessidade de mais estudos sobre o comportamento do peptídeo em crianças reumáticas e então esse hormônio poderia ser utilizado como meio diagnóstico complementar no acompanhamento desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ravisha MS, Tullu MS, Kamat JR. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: clinical profile of 550 cases in India. *Arch Med Res*. 2003 Sep/Oct;34(5):382-7.
2. Marcus RH, Sareli P, Pocock WA, Barlow JB. The spectrum of severe rheumatic mitral valve disease in a developing country: correlations among clinical presentation, surgical pathologic findings, and hemodynamic sequelae. *An Int Med*. 1994 Feb;120(3):177-83.
3. Crawford MH, Soucek J, Oprian CA, Miller DC, Rahimtoola S, Giacomini JC, et al. Determinants of survival and left ventricular performance after mitral valve replacement. *Circulation*. 1990 Apr;81(4):1173-81.
4. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, Bailey KR, Frye RL. Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation*. 1994 Aug;90(2):830-7.
5. Stewart WJ. Myocardial factor for timing of surgery in asymptomatic patients with mitral regurgitation. *Am Heart J*. 2005 Jul;146(1):5-8.
6. Lee JY, Noh CI, Bae EJ, Yun YS, Lee RJ, Kim YJ. Preoperative left ventricular end systolic dimension as a predictor of postoperative ventricular dysfunction in children with mitral regurgitation. *Heart*. 2003 Oct;89(10):1243-4.
7. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug;48(3):e1-148.

8. Bonow RO, Carabello B, deLeon AC Jr, Edmunds LH Jr, Fedderly BJ, Freed MD, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation*. 1998 Nov;98:1949-84.
9. Matsumura T, Ohtaki E, Tanaka K, Misu K, Tobaru T, Asano R, et al. Echocardiographic prediction of left ventricular dysfunction after mitral valve repair for mitral regurgitation as an indicator to decide the optimal timing of repair. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Aug;42(3):458-63.
10. Schuler G, Peterson KL, Johnson A, Francis G, Dennish G, Utley J, et al. Temporal response of left ventricular performance to mitral valve surgery. *Circulation*. 1979 Jun;59(6):1218-31.
11. Agricola E, Galderisi M, Oppizzi M, Schinkel AF, Maisano F, De Bonis M, et al. Pulsed tissue Doppler imaging detects early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation. *Heart*. 2004 Apr;90(4):406-10.
12. Rodeheffer RJ. Measuring plasma B-type natriuretic peptide in heart failure. Good to go in 2004? *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug;44(4):740-9.
13. Ray SG. Natriuretic peptides in heart valve disease. *Heart*. 2006 Oct;92(9):1194-7.
14. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF, Scott C, Chen H, Burnett JC Jr, et al. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. *Circulation*. 2005 May;111(18):2391-7.
15. Gölbapý Z, Uçar O, Yüksel AG, Gülel O, Aydoğdu S, Ulusoy V. Plasma brain natriuretic peptide levels in patients with rheumatic heart disease. *Eur J Heart Fail*. 2004 Aug;6(6):757-60.

16. Who Expert Consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a Who Expert Consultation. Geneva, 29 Oct-1Nov 2001.130p.
17. Ferrieri P; Jones Criteria Working Group. Proceedings of the Jones Criteria workshop. Circulation. 2002 Nov;106(19):2521-3.
18. Câmara EJ, Neubauer C, Câmara GF, Lopes AA. Mechanisms of mitral valvar insufficiency in children and adolescents with severe rheumatic heart disease: an echocardiographic study with clinical and epidemiological correlations. Cardiol Young. 2004Apr;14(5):527-32.
19. Garson JR. A, editor. Electrocardiography. In: The science and practice of pediatric cardiology. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins;1998.p.735-88.
20. Sanches PCR, Moffa PJ, editores. O eletrocardiograma e o vetocardiograma na sobrecarga ventricular esquerda. In: Eletrocardiograma: Normal e Patológico. 7^aed. São Paulo: Editora Roca; 2001.p.173-88.
21. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the american society of echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of echocardiography, a branch of the european Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr. 2005 Dec;18(12):1440-63.
22. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. Heart. 2000 Jun;83(6):667-72.

23. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol.* 1976 Jan;37(1):7-11.
24. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003 Jul;16(7):777-802.
25. Roberts BJ, Grayburn PA. Color flow imaging of the vena contracta in mitral regurgitation: technical considerations. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003 Sep;16(9):1002-6.
26. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arc Intern Med.* 1916;17:863.
27. Terreti MTRA, Caldas AM, Leon CA, Ultchak F, Hilário MOE. Características clínicas e demográficas de 193 pacientes com febre reumática. *Ver Brás Reumatol.* 2006 nov/dez;46(6):385-90.
28. McLaren MJ, Markowitz M, Gerber MA. Rheumatic heart disease in developing countries: the consequence of inadequate prevention. *Ann Intern Med.* 1994 Feb;120(3):243-5.
29. Hillman ND, Tani LY, Veasy LG, Lambert LL, Di Russo GB, Doty DB, et al. Current status of surgery for rheumatic carditis in children. *Ann Thorac Surg.* 2004 Oct;78(4):1403-8.

30. Chauvaud S, Fuzellier JF, Berrebi A, Deloche A, Fabiani JN, Carpentier A. Long-term (29 years) results of reconstructive surgery in rheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation*. 2001 Sep;104(12SupplI):I12-5.
31. Chauvaud S, Perier P, Touati G, Relland J, Kara SM, Benomar M, et al. Long-term results of valve repair in children with acquired mitral valve incompetence. *Circulation*. 1986 Sep;74(3SupplI):I104-9.
32. Meneghelo ZM, Magalhães HM, Ramos AIO, Assef JE, Le Bihau DC, Salvarani NAC, et al. Sensibilidade e especificidade do hormônio natriurético do tipo B para identificar doentes com insuficiência mitral grave sintomáticos e assintomáticos. *Arq Bras Cardiol*. 2004 Dez;83(11):21-25.
33. Sutton TM, Stewart RA, Gerber IL, West TM, Richards AM, Yandle TG et al. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun;41(12):2280-7.
34. Yusoff R, Clayton N, Keevil B, Morris J, Ray S. Utility of plasma N-terminal brain natriuretic peptide as a marker of functional capacity in patients with chronic severe mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 2006 May;97(10):1498-501.
35. Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Jougasaki M, Shirakami G, et al. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart. Production in the ventricle. *Hypertension*. 1991 Jun;17(6 Pt 2):1152-5.
36. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000 Aug;102:865-70.
37. Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein AJ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence.

- Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Pediatric*. 2004 May;93(5):603-7.
38. Price JF, Thomas AK, Grenier M, Eidem BW, O'Brian Smith E, Denfield SW, et al. B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*. 2006 Sep;114(10):1063-9.
39. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Chen HH, Rossi A, Avierinos JF, Scott C, et al. Association of B-type natriuretic peptide activation to left ventricular end-systolic remodeling in organic and functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 2006 Apr;97(7):1029-34.

Conclusão e considerações finais

Existe na literatura uma grande variedade de estudos relativos à insuficiência mitral, principalmente com o objetivo de identificar o momento cirúrgico, decisão ainda controversa. Até o momento, não existem estudos randomizados com avaliação do manuseio clínico ou cirúrgico da insuficiência mitral. O que temos na literatura são estudos observacionais, que trazem suas limitações.

A grande maioria dos estudos envolve adultos com diversas etiologias para a doença. Como a maioria ocorre em países desenvolvidos, há sempre poucos casos de etiologia reumática entre a população de estudo. No presente estudo, aborda-se especificamente a insuficiência mitral de etiologia reumática, por ser a mais prevalente no nosso meio, Brasil, país em desenvolvimento. A média de idade da população foi de 10,6 anos (mínima de 03 anos), demonstrando que a população local, dada as condições de vida e de acesso a serviços de saúde apresenta a doença em idade mais jovem.

A abordagem desse estudo é importante devido à insuficiência mitral de etiologia reumática apresentar características próprias, que vão interferir nos resultados da cirurgia de plastia e, com isso, interferir na decisão do momento cirúrgico. A indicação de cirurgia em pacientes assintomáticos, com função miocárdica preservada, por apresentarem insuficiência mitral grave, como advogam alguns autores em outras etiologias, não se aplica à nossa população de estudo. Na insuficiência mitral da valvopatia crônica reumática, uma estratégia mais conservadora, de acompanhamento dos pacientes assintomáticos com função sistólica preservada, parece ser uma opção mais adequada.

O acompanhamento precisa ser rigoroso, vigiando-se a função miocárdica através de todos os meios diagnósticos disponíveis. Essas peculiaridades ressaltam a importância dos resultados obtidos no presente estudo. Foi demonstrado que a dosagem plasmática do NT-proBNP apresenta, também nesse subgrupo de pacientes, correlação forte e significativa com as variáveis ecodopplercardiográficas, em especial com o diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo, marcador importante do remodelamento cardíaco que ocorre na insuficiência mitral.

Interessante também foi a observação de que o NT-proBNP tem comportamento estável até certos valores de remodelamento cardíaco, e a partir de determinado ponto passa a apresentar comportamentos elevados. Tal ocorrência pode estar determinando o ponto crítico de remodelamento das cavidades, e poderia ser o início de uma fase de deterioração. Portanto, no subgrupo de crianças e adolescentes assintomáticos com insuficiência mitral de etiologia reumática, o uso do NT-proBNP como meio diagnóstico complementar pode ser muito útil no acompanhamento.

Há ainda necessidade de novos estudos para a validação desses novos métodos diagnósticos, tanto em adultos como em crianças. São métodos simples, que podem ser realizados repetidas vezes, e que poderiam guiar o momento ideal da intervenção cirúrgica.

Anexos

Anexo1

Artigo de Revisão

Momento cirúrgico na insuficiência mitral reumática

Proper moment for surgery in rheumatic mitral regurgitation

Título resumido: Momento cirúrgico na insuficiência mitral

Maria Cristina Ventura Ribeiro⁽¹⁾, Brivaldo Markman Filho⁽²⁾

¹Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife-Pernambuco,

²Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco

Endereço para correspondência: Maria Cristina Ventura Ribeiro, Rua Teles Junior, número 155, Edifício Praia de Japaratinga, apartamento 1002, Aflitos, Recife-PE, Brasil, cep:52050-040. Email: mariacvr@cardiol.br

Palavras-chave: Febre reumática, Insuficiência da valva mitral, Cirurgia, Peptídeo natriurético.

Keywords: Rheumatic fever, Mitral valve insufficiency, Surgery, Natriuretic peptides

* Artigo de Revisão a ser submetido para publicação e formatado de acordo com as normas dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia <http://www.arquivosonline.com.br>

Anexo 2

Artigo Original**Caracterização clínica e funcional da insuficiência mitral reumática em crianças e adolescentes: contribuição do NT-proBNP****Clinical and functional characterization of rheumatic mitral regurgitation in children and adolescents: the contribution of the brain natriuretic peptide**

Título resumido: NT-proBNP na insuficiência mitral reumática

Maria Cristina Ventura Ribeiro⁽¹⁾, Cleusa Cavalcanti Lapa Santos⁽¹⁾, Cristina de Paula Quirino Mello⁽¹⁾, Brivaldo Markman Filho⁽²⁾

¹Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife-Pernambuco,

²Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco

Endereço para correspondência: Maria Cristina Ventura Ribeiro, Rua Teles Junior, número 155, Edifício Praia de Japaratinga, apartamento 1002, Aflitos, Recife-PE, Brasil, cep:52050-040. Email: mariacvr@cardiol.br

Palavras-chave: Febre reumática, Insuficiência da valva mitral, Ecocardiografia, Peptídeos Natriuréticos

Key words: Rheumatic fever, Mitral valve insufficiency, Echocardiography, Natriuretic peptides

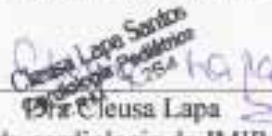
* Artigo de Revisão a ser submetido para publicação e formatado de acordo com as normas do *Cardiology in the Young*. f.gil@ich.ucl.ac.uk

Anexo 3

CARTA DE ANUÊNCIA

A Enfermaria e o ambulatório de cardiologia do Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP), disponibiliza para a médica Maria Cristina Ventura Ribeiro, suas instalações, equipamentos e pessoal para que realize a coleta de dados da sua dissertação de mestrado, intitulada “Caracterização clínica e funcional, através do Doppler Tecidual e do NT-proBNP, da Insuficiência Mitral Reumática”.

Recife, 06 de novembro de 2006



Dra. Cleusa Lapa
Chefe da cardiologia do IMIP

Anexo 4



Instituto Materno Infantil
Prof. Fernando Figueira
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil
Instituição Civil Filantrópica

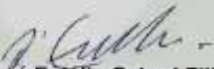


IMIP

DECLARAÇÃO

Declaro que o Projeto de pesquisa nº 931, intitulado **“Caracterização clínica e funcional, através do Doppler tecidual e do NT-proBNP, na insuficiência mitral reumática”**, apresentado pela Pesquisadora **Maria Cristina Ventura Ribeiro**, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira – IMIP, em Reunião Ordinária de 08 de fevereiro de 2007.

Recife, 01 de março de 2007.


Dr. José Eulálio Cabral Filho
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa em Seres Humanos do
Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira

SECRETARIA PÚBLICA MUNICIPAL - DML 04 9932 04 0011107
SECRETARIA PÚBLICA ESTADUAL - DML 04 3012 04 148004
SECRETARIA PÚBLICA FEDERAL - DML 04 3012 04 300701
PREFEITURA MUNICIPAL - DML 04 3012 04 300701
PREFEITURA ESTADUAL - DML 04 3012 04 300701
PREFEITURA FEDERAL - DML 04 3012 04 300701

Rua dos Cardeais, 300 São Vito
Recife - PE - Brasil CEP: 50.070-550
PABX: (011) 2122.4100
Fax: (011) 2122.4722 - Cx. Postal 033
e-mail: imip@imip.org.br
home page: www.imip.org.br

Anexo 5

CARTA DE ANUÊNCIA

O Laboratório Central do Hospital Oswaldo Cruz, disponibiliza para a médica Maria Cristina Ventura Ribeiro, suas instalações, equipamentos e pessoal para o desenvolvimento da sua dissertação de mestrado, intitulada "Utilização do NT-proBNP e do Doppler tecidual como marcadores da função miocárdica em pacientes com insuficiência mitral reumática". Compromete-se a realizar, nas amostras de plasma a serem enviadas a esse laboratório, 100 dosagens do NT-proBNP no período de dezembro/2006 a maio/2007, a partir da utilização de um Kit de reagentes cedido pela Roche Diagnóstica para esse fim.

Recife, 06 de novembro de 2006


Dra Ivonete Wanderley de Sá
Chefe do laboratório Central do Hospital Oswaldo Cruz
Dra. Ivonete Wanderley
CRM - 3552

Anexo 6



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS				FR - 113995	
Projeto de Pesquisa Caracterização clínica e funcional, através do Doppler tecidual e do NT-proBNP, na insuficiência mitral reumática					
Área de Conhecimento 4.05 - Ciências da Saúde - 4.01 - Medicina - Diag.				Grupo Grupo III	Nível
Assunto Temático(s) / Aspecto(s)				Fase Não se Aplica	
Uniformes Febre Reumática, Doppler Tecidual, NT-proBNP, Função Miocárdica					
Sujeitos na Pesquisa					
Nº de Sujeitos no Centro 100	Total Rovel 100	Nº de Sujeitos Total 100	Grupos Especiais Criança e ou menores de 18 anos.		
Placebo NÃO	Medicamentos HM / AIDS NÃO	Wash-out NÃO	Sem Tratamento Específico NÃO		Banco de Materiais Biológicos NÃO
Pesquisador Responsável					
Pesquisador Responsável Marta Cristina Ventura Ribeiro			CPF 341.160.364-04	Identidade 224237913 SSP/SP	
Área de Especialização CARDIOLOGIA			Maior Titulação RESIDÊNCIA MÉDICA	Nacionalidade BRASILEIRA	
Endereço RUA TELES JUNIOR 155A AP1002			Bairro ROSARINHO	Cidade RECIFE - PE	
Código Postal 52066-040	Telefone 81-21224770 / 81-32414573		Fax 81-34326628	Email maricovr@cardiol.br	
Termo de Compromisso Declaro que conheço e cumpro os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Data: ____/____/____ Assinatura: _____					
Instituição Onde Será Realizado					
Nome Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira - PE			CNPJ 10.988.301/0001-29	Nacional/Internacional Nacional	
Unidade/Órgão Cardiologia			Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO	
Endereço Rua dos Coelhos nº 300			Bairro Boa Vista	Cidade Recife - PE	
Código Postal 50070550	Telefone 81 21224100		Fax 81 21224702	Email imp@imp.org.br	
Termo de Compromisso Declaro que conheço e cumpro os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução. Nome: _____ Assinatura: _____ Data: ____/____/____					
Patrocinadora					
Nome Roche Diagnóstica do Brasil Ltda			CNPJ 30.260.358/0001-86		
Endereço Avenida Engenheiro Bilings 1728			Bairro Jaguara	Cidade São Paulo - SP	
Código Postal 05321-900	Telefone (11) 3719-9335		Fax	Email roche@roche.com.br	
Responsável Angelica Reshman			Cargo / Função Executiva de contas		

Anexo 7

PACIENTES INSUFICIÊNCIA MITRAL

Caso número: _____ Registro _____ Data : / /
Nome: _____ Idade: _____
Sexo _____
Data de nascimento: ____ / ____ / ____ Peso: _____ Altura: _____ SC: _____
Endereço: _____
Mãe: _____ Pai: _____
Telefone: _____

DADOS CLÍNICOS:

Cardite: Primeira: _____ Última: _____ Total: _____
Classe funcional: _____ ECG: _____
Medicação: Benzetacil: _____ Digital: _____
Furosemida: _____ Captopril: _____
Aldactone: _____ Outras: _____

ECOCARDIOGRAMA:**CARACTERÍSTICAS ANATÔMICAS:**

Folhetos espessados: _____ Mobilidade folheto posterior: _____
Mobilidade folheto anterior: _____ Prolapso: _____
Rutura de cordoalha: _____ Anel dilatado : _____

MEDIDAS:

AE: _____ Ao _____
Volume AE: _____
Ventrículo esquerdo:
VED: _____
VES: _____
FE: _____
SIV: _____
PP: _____

QUANTIFICAÇÃO DA IM:

Área AE: _____

Área IM color: _____

Densidade do jato: _____

Fluxo veia pulmonar: _____

VENA CONTRACTA: _____ média: _____

PISA: $2\pi \times R^2 \times VA / V. IM =$ _____

Raio: _____ média: _____

Velocidade IM: _____ máx: _____

Área de convergência: _____

VOLUME REGURGITANTE : $ERO \times VTI da IM =$ _____

VTI da IM: _____ média: _____

MÉTODO VOLUMÉTRICO:

Anel mitral: _____

Anel Ao: _____

VTI fluxo mitral: _____

VTI fluxo Ao: _____

DOSAGEM DO NT-pro BNP:

Anexo 8

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Mãe, Pai ou Responsável:

Eu, Maria Cristina Ventura Ribeiro, médica cardiologista do Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP) estou conduzindo um estudo para o meu curso de mestrado. Sua criança tem um tipo de doença denominada febre reumática que causou uma insuficiência da valva mitral do coração e está sendo convidada, como voluntária, a participar do meu estudo. Os avanços na área da saúde ocorrem através de estudos como este, por isso a sua participação é importante. O objetivo é estudar o funcionamento músculo do coração em crianças com insuficiência da valva mitral. Se você concordar, nós lhe faremos algumas perguntas sobre a história da doença e os sintomas da sua criança, vamos realizar um exame do coração, o ecocardiograma, e após aplicação de pomada anestésica local, será colhido sangue de uma veia do braço para fazer a dosagem de um hormônio. É da minha responsabilidade o tratamento de possíveis complicações que possam ocorrer relacionadas à coleta desse sangue. Não será feito nenhum procedimento que traga qualquer risco à vida, mas sua criança poderá ter algum desconforto ou um pouco de dor quando colher o sangue do seu braço.

Você poderá ter todas as informações que quiser, pois estou à disposição para esclarecer qualquer dúvida. Você poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento. Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro, mas também não terá que parar por qualquer exame feito. Seu nome não aparecerá em qualquer momento do estudo, e asseguramos o sigilo sobre sua participação.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios da minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Telefone para contato: (81)21224770

Recife, ____ de _____ de 2007

Nome paciente _____

Nome do responsável: _____

Assinatura: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Anexo 9

CARDIOLOGY IN THE YOUNG

All submission to be sent to:

Professor Robert H. Anderson
Editor-In-Chief
Cardiac Unit
Institute of Child Health
University College London
30 Guilford Street
London WC1N 1EH
United Kingdom
Tel: +44 (0)20 7905 2295
Fax: +44 (0)20 7905 2324
E-mail: f.gil@ich.ucl.ac.uk

Editorial policies

Cardiology in the Young is devoted to cardiovascular issues affecting the young and the older patient with the sequels of heart disease acquired in childhood. Submission of both basic research and clinical papers is encouraged. Articles on fundamental principles will also be considered for publication. Reviews on recent developments are welcome. The journal serves the interest of all professionals concerned with these topics. By design, the journal is international and multidisciplinary in its approach, and the members of the Editorial Board take an active role in the journal's mission. Prospective authors are encouraged to consult with the editors and members of the Editorial Board with any inquiries. The editors encourage the submission of articles from developing countries.

Articles should be concerned with original research not published previously and not being considered for publication elsewhere. Submission of a manuscript to this journal gives the publisher the right to publish that paper if it is accepted, and the copyright of the manuscript becomes property of the publisher. Manuscripts may be edited to improve clarity and expression.

Authors must ensure that their studies comply with appropriate institutional and national guidelines for ethical matters. Specifically, by submission of a manuscript, the authors are responsible for compliance with guidelines and regulations of the authors' institution and all appropriate governmental agencies.

Articles including human subjects must include a statement that informed consent was obtained and that the study was reviewed and approved by the institution's committee on human experimentation. Articles including animal experimentation must conform to the principles of the American Physiological Society, and a statement acknowledging conformation to these standards must be included in the *Materials and methods* section of the manuscript. Authors are also requested to identify possible conflicts of interest, especially as it relates to commercial sponsorship or equity holdings.

Language

The language of the journal is English, but acceptance of a manuscript will reflect scientific content rather than grammatical style. The editors undertake to facilitate the publication of papers from those authors whose native language is not English.

Mail

Mail all editorial material to:
Professor Robert H. Anderson
Editor-In-Chief
Cardiac Unit
Institute of Child Health
University College London
30 Guilford Street
London WC1N 1EH
Tel: +44 (0)20 7905 2295
Fax: +44 (0)20 7905 2324
E-mail: f.gil@ich.ucl.ac.uk

Manuscripts

Manuscripts should be submitted by email to f.gil@ich.ucl.ac.uk and must include a complete set of figures. If figures cannot be sent electronically, three complete sets must be sent to the address above. Further information regarding figure formats is outlined below.

Type all pages with double-spacing and wide margins on all sides of the paper, with left justified margins. Divide the manuscript into the following sections: Title Page, Abstract, Keywords (3-6), Introduction, Materials and methods, Results, Discussion, Acknowledgements, References, Tables, Figure legends and Figures. Please include a computer disk with appropriate file(s).

Submission letter

A submission letter is required and must include the title of the manuscript, a list of all authors, signatures of all authors, and identification of the corresponding author. Statements must be included that acknowledge 1) that all authors have read the manuscript, have approved the manuscript, and accept responsibility for its contents, 2) that no part of the manuscript has been published previously or is under editorial review at present, 3) any potential or real conflicts of interest exist, and 4) that the authors transfer copyright to the publisher of *Cardiology in the Young*. The author is encouraged to submit the names and addresses of potential reviewers with special expertise in evaluating the manuscript. The author should send with the submission letter, written permission from the copyright holder of any material published previously, such as a figure used in a review article.

Authorship

Authorship should be assumed only by those workers who have contributed materially to the work and its report, and who accept the responsibility for the accuracy of the concepts expressed. Colleagues who have otherwise assisted or collaborated should be recognized in the section for acknowledgements. An excellent guide to authorship is given by the Style Manual Committee of the Council of Biology Editors, and the editors encourage consultation with this source.

Style

The Journal uses the English language, and avoids the use of Latin terms such as 'superior vena cava'. Anatomic terms should be given in the English language. Do not use abbreviations. Headlines and subheadings should be liberally employed in the methods, results, and discussion sections. Use short paragraphs whenever possible. The authors should strive for clarity of expression, avoiding, in particular, the use of jargon. Authors should also avoid conventions such as Group 1, Group 2, and so on, using descriptive titles rather than alphanumeric codes.

Title Page

The title page should include a descriptive title, a running head title not to exceed 50 characters, authors' complete names (first names and initials followed by family name), academic addresses, corresponding author (with full address, telephone and fax numbers, and email address), keywords (3-6 for indexing purposes and words not used in main title of article), and all sources of financial support, including grants from non-profit organizations and/or any commercial support. Please note that qualifications are not required.

Abstract

The Abstract should be no more than 250 words and should include statements identifying relevant methods and results justifying publication. Do not use abbreviations.

Introduction

The Introduction should be brief and set out the purposes for which the study has been performed. It should not include an extensive review of the literature.

Materials and methods

The Materials and methods should be sufficiently detailed so that readers and reviewers can understand precisely what has been done without studying the references directly. The description may be abbreviated when well-accepted techniques are used with appropriate reference to previously published methods. Statements confirming conformation to institutional and governmental review of the experimental protocol (see above in the Editorial Policies section) should be included here.

Results

The results should be presented precisely. Reference to tables and figures, to the extent that they contribute substantively to help the reader understand clearly the relevant positive and negative findings, is encouraged.

Keep discussion of their importance to a minimum in this section of the manuscript.

Discussion

The Discussion should relate directly to the study being reported. The Discussion should interpret the results, should describe the relevance of the results, and should include a discussion of the limitations of

the study. Do not include a general review of the topic.

Acknowledgements

Acknowledgements should follow the discussion.

References

References should be numbered consecutively (in superscript) as they appear in the text. Type the reference list with double-spacing on a separate sheet. References (using Index Medicus abbreviations) should appear in the style as demonstrated below. Please note that if more than six authors, the **first three** authors should be listed and then 'et al.'. Examples:

1. Redington AN, Rigby ML, Oldershaw P, Gibson DG, Shinebourne EA. Right ventricular function 10 years after the Mustard operation for transposition of the great arteries: analysis of size, shape, and wall motion. *Br Heart J* 1989; 62: 455-461.
2. Smith VR, Jones AL, Miller W et al. Left ventricular myocardial velocities in children. *Eur Heart J* 2000; 21: 104-112.
3. Zuberbuhler JR. *Clinical Diagnosis in Pediatric Cardiology*. Churchill Livingstone, New York, 1981.
4. Frantz EG. Adult respiratory distress syndrome in children. In: Harried HS, Jr (ed.) *Pediatric Pulmonary Heart Disease*. Little, Brown, Boston, 1990, pp 315-324.

Tables

Tables should follow the style as demonstrated in issues to date, and be essential to the understanding of the text. Tables should have short descriptive titles and should be numbered (1, 2, 3 etc.) as they appear sequentially in the text. If only one table is included, it should be referred to as Table. Submit each table on a separate sheet of paper. All abbreviations and symbols should be defined in a footnote below the table.

Figures

It is preferable that figures are submitted electronically. They should be produced as high-resolution electronic files such as TIFF, JPEG, etc. These files should be saved at a resolution no lower than 360 dpi and no wider than 10cm x 10cm.

Legends for Figures should be typed, with double-spacing, on a separate sheet and should include description of all symbols and abbreviations. Abbreviations should be descriptive rather than alphanumeric, as discussed previously.

Hard copy figures must be submitted in triplicate and be suitable for high-quality reproduction. Figures will be returned if falling to meet this standard with subsequent delay to publication.

Glossy photographs should be submitted in standard formats with inclusion of magnification reference when appropriate. Colour illustrations will be accepted if appropriate and should be submitted as a halftone; however, the author is encouraged to discuss the justification for the use of a colour illustration with the editor.

Line drawings should be original and submitted as glossy photographs of high resolution.

Case Reports / Brief Reports

Case Reports which add important new information will be published as Brief Reports. Articles published in this section should have no more than three authors, 1,000 words, an abstract (of about 60 words), 3-6 key words, two figures or tables, and 10 references.

Editorials and Letters to the Editor

Readers are encouraged to write about any topic that relates to cardiology in the young. Such letters will appear in *Letters to the Editor*. They should be no longer than 500 words. Editorials are written on invitation but unsolicited articles of approximately 1,500 words which may have particular topical interest will be welcomed for consideration.

Reviews

Reviews of recent developments are welcome. Authors are encouraged to contact the editor to determine the appropriateness for inclusion.

Images in Congenital Heart Disease

Definitive, unique, or extraordinary pictures of any aspect of congenital heart disease will be presented with an accompanying legend of not more than 250 words (one double-spaced typewritten page). A maximum of three authors and one reference may be included. Instructional value and artistic merit will be considered in addition to scientific import and clinical relevance.

Offprints

Orders for reprints of articles will be sent to the corresponding author with the proofs. If you do not receive the relevant form please write to or call the Journals Publisher, Gavin Jamieson as soon as you

receive your proofs: Cambridge University Press, Cardiology in the Young, Journals Department, Edinburgh Building, Shaftesbury Road, Cambridge CB2 2RU, UK; E-mail: gjamieson@cambridge.org

Permission

Requests for permission to reproduce any material originally published in *Cardiology in the Young* should be sent to: Cambridge University Press, Cardiology in the Young, Journals Department, Edinburgh Building, Shaftesbury Road, Cambridge CB2 2RU, UK; E-mail: gjamieson@cambridge.org

Announcements

Meetings and courses will be announced in each Issue. Refer to the Announcements Section for appropriate guidelines. Course directors should send information about educational events to: Cambridge University Press, Cardiology in the Young, Journals Department, Edinburgh Building, Shaftesbury Road, Cambridge CB2 2RU, UK; E-mail: gjamieson@cambridge.org

Page Changes

Page changes will not be made once proofs are prepared for publication.

Articles not conforming to these instructions will be returned to the corresponding author for correction, and will delay review and publication.

Checklist

Submission letter

Electronic submission, or three copies of the entire manuscript

Title page with running head, first names and initials followed by family name, affiliations, corresponding author address, telephone number, facsimile number, email address, keywords, and sponsorship

Abstract (double-spaced)

Article in proper sequence (double-spaced)

References (double-spaced) and beginning on a separate page. (Please see reference example above for format)

Tables, each on a separate page

Note: the Manuscript will be returned if not in proper form.

Figure Legends (double-spaced) beginning on a separate page

Figures – should be submitted electronically, or as three sets of glossy prints, or supplied on a CD – in tiff/jpg format if not line drawings [360 dpi etc], or powerpoint / word for line drawings/graphs, etc.

Written permission if previously published

If article is not submitted electronically, please provide computer disk with word processing program listed (preferably MS Word; tiff/jpg/powerpoint for figures)

Anexo 10

ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

1. Os *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* (Arq Bras Cardiol) são uma publicação mensal da Sociedade Brasileira de Cardiologia, indexada no Cumulated Index Medicus (NLM – Bethesda) – MEDLINE; EMBASE; LILACS, SCIELO – e classificada como Qualis C internacional (Medicina, CAPES).
2. Ao submeter o manuscrito, os autores assumem a responsabilidade de o trabalho não ter sido previamente publicado e nem estar sendo analisado por outra revista. Todas as contribuições científicas são revisadas pelo Editor-Chefe, pelo Supervisor-Editorial e pelos Membros do Conselho Editorial. Só são encaminhados aos revisores os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas especificadas. Os trabalhos também são submetidos à revisão estatística, sempre que necessário. A aceitação será feita na originalidade, significância e contribuição científica para o conhecimento da área.
3. Seções
 - 3.1. Artigo Original: Os ABC aceitam todos os tipos de pesquisa original na área cardiovascular, incluindo pesquisas em seres humanos e pesquisa experimental.
 - 3.2. Editorial: todos os editoriais dos ABC são feitos através de convite. Não serão aceitos editoriais enviados espontaneamente.
 - 3.3. Revisões: os editores formulam convites para a maioria das revisões. No entanto, trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão bem-vindos. Não serão aceitos nessa seção, trabalhos cujo autor principal não tenha vasto currículo acadêmico ou de publicações, verificado através do sistema Lattes (CNPQ), Pubmed ou SCIELO. Eventualmente, revisões submetidas espontaneamente poderão ser re-classificadas como “Atualização Clínica” e publicadas nas páginas eletrônicas, na internet (ver adiante).
 - 3.4. Correlação Anátomo-Clínica: apresentação de um caso clínico e discussão de aspectos de interesse relacionados aos conteúdos clínico, laboratorial e anátomo-patológico.
 - 3.5. Correlação Clínico-Radiográfica: apresentação de um caso de cardiopatia congênita, salientando a importância dos elementos radiográficos e/ou clínicos para a consequente correlação com os outros exames, que comprovam o diagnóstico. Ultima-se daí a conduta adotada.
 - 3.6. Páginas Eletrônicas: Esse formato envolve a publicação de artigos na página da revista na internet, devidamente diagramados no padrão da revista, com as mesmas indexações e valor acadêmico. Todos os artigos fazem parte do sumário da revista impressa, porém só poderão ser acessados via internet, onde poderão ser impressos.
 - 3.7. Atualização Clínica: Essa seção busca focar temas de interesse clínico, porém com potencial de impacto mais restrito. Trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão aceitos para revisão.
 - 3.8. Relato de Caso: casos que incluam descrições originais de observações clínicas, ou que representem originalidade de um diagnóstico ou tratamento, ou que ilustrem situações pouco frequentes na prática clínica e que mereçam uma maior compreensão e atenção por parte dos cardiologistas serão aceitos para avaliação.
 - 3.9. Comunicação Breve: experiências originais, cuja relevância para o conhecimento do tema justifique a apresentação de dados iniciais de pequenas séries, ou dados parciais de ensaios clínicos, serão aceitos para avaliação.

3.10. Imagem Cardiovascular: imagens clínicas ou de pesquisa básica, ou de exames complementares que ilustrem aspectos interessantes de métodos de imagem, que esclareçam mecanismos de doenças cardiovasculares, que ressaltem pontos relevantes da fisiopatologia, diagnóstico ou tratamento serão consideradas para publicação.

3.11. Carta ao Editor: correspondências de conteúdo científico relacionadas a artigos publicados na revista nos dois meses anteriores serão avaliadas para publicação. Os autores do artigo original citado serão convidados a responder.

4. Processo de submissão: os manuscritos deverão ser enviados via internet, seguindo as instruções disponíveis no endereço:

<http://www.arquivosonline.com.br> do portal da SBC.

5. Todos os manuscritos são avaliados para publicação no menor prazo possível, porém, trabalhos que mereçam avaliação especial para publicação acelerada ("fast-track"), devem ser indicados na carta ao editor.

5.1. Se os editores concordarem com a publicação acelerada, todos os esforços serão realizados para revisar o trabalho em menos de uma semana, publicar "online" em 15 dias e publicar na revista impressa em, no máximo, 8 semanas.

6. Os textos devem ser editados em word e as figuras, fotos, tabelas e ilustrações devem vir após o texto, ou em arquivos separados. Figuras devem ter extensão JPEG e resolução mínima de 300 DPI.

7. Todos os artigos devem vir acompanhados por uma carta de submissão ao editor, indicando a seção em que o artigo deva ser incluído (vide lista acima), declaração do autor de que todos os co-autores estão de acordo com o conteúdo expresso no trabalho, explicitando ou não conflitos de interesse* e a inexistência de problemas éticos relacionados.

8. Conflito de interesses: Quando existe alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que pode derivar algum conflito de interesse, essa possibilidade deve ser comunicada e será informada no final do artigo.

9. Ética

9.1. Os autores devem informar, no texto, se a pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa de sua instituição em consoante à Declaração de Helsinki.

9.2. Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, as normas estabelecidas no "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D. C. 1996) e os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) devem ser respeitados.

10. Citações bibliográficas: Os ABC adotam as Normas de Vancouver – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal (www.icmje.org).

11. Idioma: os artigos devem ser redigidos em português (com a ortografia vigente) e/ou inglês.

11.1. Para os trabalhos que não possuem versão em inglês ou que essa seja julgada inadequada pelo Conselho Editorial, a revista providenciará a tradução sem ônus para o(s) autor(es).

11.2 Caso já tenha a versão em inglês, a mesma deve ser enviada para agilizar a publicação.

11.3 As versões inglês e português serão disponibilizadas na íntegra no endereço eletrônico da SBC (<http://www.arquivosonline.com.br>) e da SciELO (www.scielo.br) permanecendo à disposição da comunidade internacional.

12. Avaliação pelos Pares (peer review): Todos os trabalhos enviados aos ABC serão submetidos à avaliação inicial dos Editores, que decidirão, ou não, pelo envio para revisão por pares (peer review), todos eles pesquisadores com publicação regular em revistas indexadas e cardiologistas com alta qualificação (Corpo de Revisores dos ABC

<http://www.arquivosonline.com.br/conselhoderevisores/>).

- 12.1. Os autores podem indicar até cinco membros do Conselho de Revisores que gostariam que analisassem o artigo, assim como podem indicar até cinco revisores que não gostariam que participassem do processo.
- 12.2. Os revisores farão comentários gerais sobre o trabalho e decidirão se ele deve ser publicado, corrigido segundo as recomendações ou rejeitado.
- 12.3. Os Editores, de posse dos comentários dos revisores, tomarão a decisão final. Em caso de discrepâncias entre os revisores, poderá ser solicitada uma nova opinião para melhor julgamento.
- 12.4. Quando forem sugeridas modificações, essas serão encaminhadas ao autor principal para resposta e, em seguida, aos revisores para que verifiquem se as exigências foram satisfeitas.
- 12.5. Em casos excepcionais, quando o assunto do manuscrito assim o exigir, o Editor poderá solicitar a colaboração de um profissional que não conste do Corpo de Revisores.
- 12.6. Os autores têm o prazo de quinze dias para proceder às modificações solicitadas pelos revisores e submeter novamente o artigo. A não-observância desse prazo implicará na retirada do artigo do processo de revisão.
- 12.7. A decisão sobre a recusa sem encaminhamento para os revisores ocorrerá em até cinco dias; sendo aceito para revisão, o parecer inicial dos revisores deverá ser produzido, sempre que possível, no prazo de cinco semanas, e o parecer final em até oito semanas, a contar da data de seu recebimento.
- 12.8. As decisões serão comunicadas por correio eletrônico.
- 12.9. Os Editores não discutirão as decisões por telefone, nem pessoalmente. Todas as réplicas deverão ser submetidas por escrito para a revista.
- 12.10. Direitos Autorais: Os autores dos artigos aprovados deverão encaminhar para os ABC previamente à publicação, a declaração de transferência de direitos autorais, assinada por todos os co-autores (imprimir e preencher a carta no link:
http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/Transferencia_de_Direitos_Autorais.pdf
- 12.11. Limites de texto: A contagem eletrônica de palavras deve incluir a página inicial, resumo, texto, referências e legenda de figuras. **IMPORTANTE: OS ARTIGOS SERÃO DEVOLVIDOS AUTOMATICAMENTE SEM ENVIO PARA REVISÃO CASO NÃO ESTEJAM DENTRO DOS PADRÕES DA REVISTA.**

INSERIR TABELA

13 Os artigos deverão seguir a seguinte ordem:

13.1. Página de título

13.2. Texto

13.3. Agradecimentos

13.4. Legendas de figuras

13.5. Tabelas

13.6. Figuras

13.7. Referências

13.8. Primeira Página:

- Deve conter o título completo do trabalho de maneira concisa e descritiva, em português e inglês, assim como um título resumido (inferior a 50 caracteres, incluindo espaços) para ser utilizado no cabeçalho das demais páginas do artigo;
- Nome completo dos autores e suas afiliações institucionais e o nome da(s) instituição(ões) onde o trabalho foi elaborado;
- Nome e endereço completo do autor correspondente, incluindo telefone, fax e e-mail, assim como endereço para pedidos de cópias, caso diferente do mencionado;
- Deve ser incluída a contagem eletrônica total de palavras. Esta contagem deve incluir a página inicial, resumo, resumo em inglês, texto, referências e legenda de figuras;

- Devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para os Key-words (descriptors). Os descritores devem ser consultados nos sites: <http://decs.bvs.br/>, que contém termos em português, espanhol e inglês ou www.nlm.nih.gov/mesh, para termos somente em inglês;

13.9. Segunda Página:

- Resumo: O resumo deve ser estruturado em cinco seções, evitando abreviações e observando o número máximo de palavras. Nos Relatos de Casos, o resumo deve ser não estruturado (informativo). Não cite referências no resumo;
- Fundamento (racional para o estudo);
- Objetivos;
- Métodos (breve descrição da metodologia empregada);
- Resultados (apenas os principais e mais significativos);
- Conclusões (frase(s) sucinta(s) com a interpretação dos dados).

13.10. Texto: Deve ser dividido em introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões.

13.10.1. Introdução:

- Não ultrapassar mais que 350 palavras.
- Faça uma descrição dos fundamentos e do racional do estudo, justificando com base na literatura.

13.10.2. Métodos: Descreva detalhadamente como foram selecionados os sujeitos da pesquisa observacional ou experimental (pacientes ou animais de experimentação, incluindo o grupo controle, quando houver), incluindo idade e sexo.

- A definição de raças só deve ser utilizada quando for possível de ser feita com clareza e quando for relevante para o tema explorado.
- Identifique os equipamentos e reagentes utilizados (incluindo nome do fabricante, modelo e país de fabricação) e dê detalhes dos procedimentos e técnicas utilizadas de modo a permitir que outros investigadores possam reproduzir os seus dados.
- Justifique o emprego dos seus métodos e avalie possíveis limitações.
- Descreva todas as drogas e fármacos utilizados, doses e vias de administração.
- Descreva o protocolo utilizado (intervenções, desfechos, métodos de alocação, mascaramento e análise estatística).
- Em caso de estudos em seres humanos indique se o trabalho foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa e se os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.
- Ao final da sessão de métodos, indicar as fontes de financiamento do estudo.

13.10.3. Resultados: sempre que possível, subdivididos em itens para maior clareza de exposição e apoiados em número não excessivo de gráficos, tabelas, quadros e figuras. Orienta-se evitar superposição dos dados como texto e tabela.

13.10.4. Discussão: relacionada diretamente ao tema a luz da literatura, salientando os aspectos novos e importantes do estudo, suas implicações e limitações. O último período deve expressar conclusões ou, se pertinentes, recomendações e implicações clínicas.

13.10.5. Conclusões:

14. Agradecimentos: devem vir após o texto. Nesta seção é possível agradecer a todas as fontes de apoio ao projeto de pesquisa, assim como contribuições individuais.

14.1. Cada pessoa citada na seção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome, uma vez que pode implicar em endosso dos dados e conclusões.

14.2. Não é necessário consentimento por escrito de membros da equipe de trabalho, ou colaboradores externos, desde que o papel de cada um esteja descrito nos agradecimentos.

15. Referências: Os ABC seguem as Normas de Vancouver.
- 15.1. As referências devem ser citadas numericamente, por ordem de aparecimento no texto, formatadas sobrescritas.
- 15.2. Se forem citadas mais de duas referências em seqüência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, sendo separadas por um traço (Exemplo: 5-8).
- 15.3. Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Exemplo: 12, 19, 23). As abreviações devem ser definidas na primeira aparição no texto.
- 15.5. As referências não podem ter o parágrafo justificado e sim alinhado à esquerda.
- 15.6. Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas apenas mencionados no texto e em nota de rodapé na página em que é mencionado.
- 15.7. Citar os autores da obra se forem seis ou menos ou apenas os seis primeiros seguidos de et al, se forem mais de seis.
- 15.8. As abreviações das revistas devem estar em conformidade com o Index Medicus/Medline – na publicação List of Journals Indexed in Index Medicus ou através do site <http://www.nlm.nih.gov/pubs/libprog.html> at <http://locatorplus.gov>.
- 15.9. Só serão aceitas citações de revistas indexadas, ou, em caso de livros, que possuam registro ISBN (International Standard Book Number).
- 15.10. Resumos apresentados em congressos (abstracts) só serão aceitos até dois anos após a apresentação e devem conter na referência o termo “resumo de congresso” ou “abstract”.
16. Política de valorização: Os editores estimulam a citação de artigos publicados nos ABC.
17. Tabelas: devem ser apresentadas quando necessárias para a efetiva compreensão do trabalho, não contendo informações redundantes já citadas no texto e numeradas por ordem de aparecimento. Indicar os marcadores de rodapé na seguinte ordem: *, †, ‡, §, //, ¶, #, **, ††, etc. O Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de Artigos à Revista ABC está no endereço:
<http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/normas/pdf/Manual-de-Formatacao-ABC.pdf>.
18. Figuras: para a submissão, as figuras devem ter boa resolução para serem avaliadas pelos revisores. As legendas das figuras devem ser formatadas em espaço duplo, estar em páginas numeradas e separadas, ordenadas após as Referências. As abreviações usadas nas ilustrações devem ser explicitadas nas legendas. O Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de Artigos à Revista ABC está no endereço:
<http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/normas/pdf/Manual-de-Formatacao-ABC.pdf>
19. Imagens (online): Para os artigos aprovados que contenham exames (exemplo: ecocardiograma e filmes de cinecoronariografia) devem ser enviados como imagens em movimento no formato AVI ou MPEG para serem disponibilizados no site <http://www.arquivosonline.com.br>.